N° d'ordre

13 – 1970

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Nantes
pour obtenir le grade de
Docteur ès-Sciences Physiques

par

Chantal GOURMELON

Maitre Assistante à la Faculté des Sciences de Nantes

—

ACTION D'ANHYDRIDES DE γ-DIACIDES SUR L'ACIDE DIMÉTHOXY-3,5 BENZOÏQUE ET SON ESTER MÉTHYLÉ

ÉTUDE DE LA TAUTOMÉRIE "CÉTO-LACTOLIQUE"

—

Soutenue le 28 Novembre 1970 devant la Commission d'Examen

Présidents : *P. MAITTE*
Y. GRAFF

Examinateurs : *H. QUINIOU*
G. MARTIN

N° d'ordre

13 – 1970

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Nantes
pour obtenir le grade de
Docteur ès-Sciences Physiques

par

Chantal GOURMELON

Maitre Assistante à la Faculté des Sciences de Nantes

—

ACTION D'ANHYDRIDES DE γ-DIACIDES SUR L'ACIDE DIMÉTHOXY-3,5 BENZOÏQUE ET SON ESTER MÉTHYLÉ

ÉTUDE DE LA TAUTOMÉRIE "CÉTO-LACTOLIQUE"

—

Soutenue le 28 Novembre 1970 devant la Commission d'Examen

Présidents : *P. MAITTE*
Y. GRAFF

Examinateurs : *H. QUINIOU*
G. MARTIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

à mes parents,

Le travail que je présente a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique I de la Faculté des Sciences de Nantes sous la direction de Monsieur le Professeur Y. GRAFF. Je tiens à lui témoigner ici ma sincère et respectueuse gratitude pour l'intérêt avec lequel il a encouragé et suivi mes travaux.

J'exprime toute ma reconnaissance à M.P. Maitte, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur H. Quiniou et à Monsieur le Professeur G. Martin qui ont bien voulu accepter d'examiner ce travail.

Je remercie vivement le Laboratoire de Chimie appliquée aux Corps organisés du Muséum national d'histoire naturelle. Je dois à son amabilité l'enregistrement des spectres de masse.

L'enregistrement des spectres de RMN à été réalisé dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur Martin; je lui en suis vivement reconnaissante.

Je remercie également mes camarades de laboratoire et le personnel des différents services pour l'aide amicale qu'ils m'ont apportée.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE.- CONDENSATIONS de l'ANHYDRIDE SUCCINIQUE 5

CHAPITRE I .- Dans le chlorure de méthylène et le sulfure de carbone 6

A) Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoique : Obtention de γ-spirodilactone 6

1° – Hypothèses de structure 6
2° – Estérification 9
3° – Etude spectrographique de la dilactone et de son ester .. 9

a) Etude de la dilactone 9

1 en infrarouge 9
2 en résonance magnétique nucléaire 9
3 en ultraviolet 10

b) Etude de l'ester 10

1 par infrarouge 10
2 en résonance magnétique nucléaire 10

B) Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle : Obtention d'ester acide γ-cétonique 12

CHAPITRE II.- Dans le nitrobenzène 14

A) Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque : Obtention d'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone et de γ-spirodilactone 14

B) Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle : Obtention de γ-spirodilactone et de lactol 16

1° – Mise en évidence du lactol 16
2° – Estérification du lactol 21
3° – Action du chlorhydrate d'hydroxylamine 25

Partie expérimentale 33

Tableau récapitulatif des différents composés de la 1e partie 43

DEUXIEME PARTIE.- CONDENSATIONS de l'ANHYDRIDE PHTALIQUE 44

CHAPITRE I .- Dans le chlorure de méthylène et le sulfure de carbone 45

Obtention d'acide o.(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoique

CHAPITRE II .- Dans le nitrobenzène : Obtention de γ-spirodilactone 47

Partie expérimentale 55

Tableau récapitulatif des différents composés de la 2e partie 64

TROISIEME PARTIE.– CONDENSATIONS DE L'ANHYDRIDE MALEIQUE 65

CHAPITRE I .– Dans le chlorure de méthylène et le sulfure de carbone..... 66

A) Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoique 66

1° – γ-spirodilactone, lactol et acide γ-cétonique 66
2° – Action de la soude sur la γ-spirodilactone..... 68
3° – Estérification du lactol..... 72

B) Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle..... 73

1° – γ-spirodilactone et ester acide γ-cétonique..... 73
2° – Action du chlorhydrate d'hydroxylamine 76

CHAPITRE II .– Dans le nitrobenzène..... 79

A) Sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoique : Obtention de γ-spirodilactone substituée..... 79

1° – Hypothèses de structure 79
2° – Estérification 82
3° – Action de la soude 82
4° – Cyclisation du lactol 84

B) Sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle 88

CHAPITRE III .– Synthèses indirectes de γ-spirodilactones substituées 90

A) Condensation d'une 2e molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoique ou de son ester sur les différents intermédiaires obtenus lors des condensations de l'anhydride maléique dans le chlorure de méthylène 90

B) Condensations du benzène et du résorcinol dyméthylé avec la γ-spirodilactone **31** et l'ester acide γ-cétonique **39** 95

1° – Condensations du benzène..... 95
2° – Condensations du résorcinol dyméthylé..... 98

C) Condensations diverses 100

D) Conclusions..... 101

Partie expérimentale 105

Tableau récapitulatif des différents composés de la 3e partie 128

QUATRIEME PARTIE .– ETUDE DE LA TAUTOMERIE "CETO-LACTOLIQUE "..... 130

CHAPITRE I .– Etude infrarouge . Influence de la structure et de la température 132

A) Etude de la fréquence d'absorption de l'hydroxyle du lactol 134

B) Etude de la fréquence d'absorption du carbonyle du cycle phtalide 135

1° – Influence des substituants..... 135

Cas des hydroxyphtalides 135
Cas des pseudo esters et des esters normaux 136
Cas des phényl phtalides..... 138

Conclusions 138

2° – Influence de la température..... 140

CHAPITRE II .– Etude en résonance magnétique nucléaire . Influence du solvant 142

A) Etude de l'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide 142

B) Acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique... 146

C) Acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique 151

CHAPITRE III .– Etude en ultraviolet – Influence du pH 153

CONCLUSION 164

METHODES DE MESURE 167

BIBLIOGRAPHIE 168

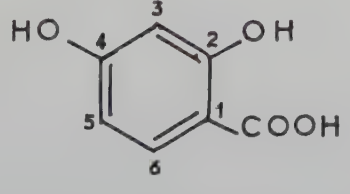
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES 171

- INTRODUCTION -

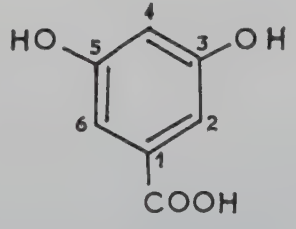
Dans le cadre des travaux effectués au laboratoire sur les condensations de dérivés aromatiques métadisubstitués avec les anhydrides de γ - diacides, nous avons étudié le cas de l'acide α - résorcylique ou acide dihydroxy- 3,5 benzoïque, ou de son ester et des anhydrides succinique, phtalique et maléique.

Si les réactions de Friedel et Crafts, et plus particulièrement celles utilisant le chlorure d'aluminium comme catalyseur, ont été très étudiées dans les condensations des carbures aromatiques avec les anhydrides de γ - diacides, dans ce domaine les acides benzoïques disubstitués l'ont été très peu. Seul l'acide β - résorcylique a fait l'objet d'une étude par Trivédi et Sethna (*1*). Ces auteurs ont étudié la condensation du dihydroxy-2,4 benzoate de méthyle avec les anhydrides succinique et acétique, et le chlorure de benzoyle. Nous n'avons rien relevé quant à l'acide α - résorcylique.

Si l'activation des sommets 3 et 5 ne pose aucun problème pour l'acide β - résorcylique, il en va différemment pour les sommets 2, 4 et 6 de l'acide α - résorcylique.



Acide β - résorcylique

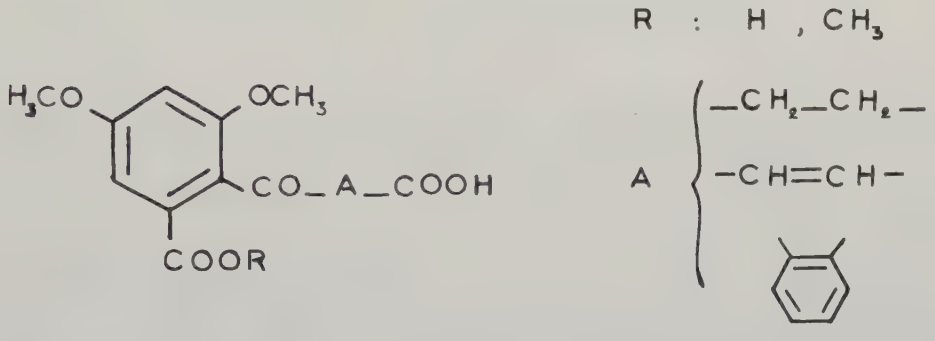


Acide α - résorcylique

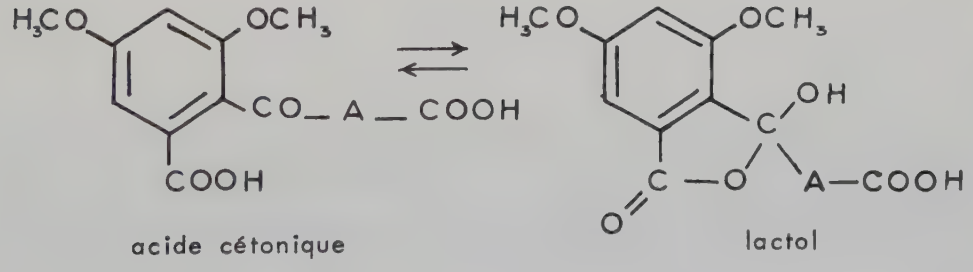
En effet, ces positions, activées par les hydroxyles phénoliques, sont désactivées par le groupement carboxyle et nous n'avons pas observé de réaction. Nous avons donc cherché à activer ces sommets du noyau benzénique en remplaçant les hydroxyles phénoliques par des méthoxyles, plus activants, ce qui nous a amené à faire notre étude sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et son ester méthylé.

Comme agents d'acylation nous avons utilisé des anhydrides de γ-diacides (les anhydrides succinique, phtalique et maléique) en variant les conditions opératoires : solvant, température et temps de réaction.

Par analogie avec de nombreuses études concernant ce type de condensation (2-3-4-5-6), nous pensions obtenir les acides γ-cétoniques habituels :



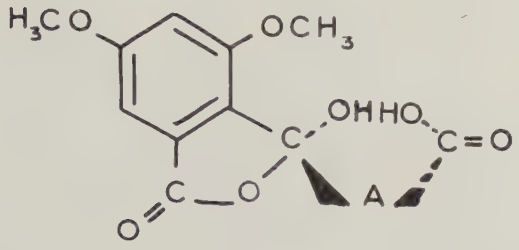
Mais lorsque R = H, ces acides possédant les fonctions cétone et acide en ortho sur le noyau aromatique, peuvent présenter un phénomène de tautomérie du type "céto-lactolique".



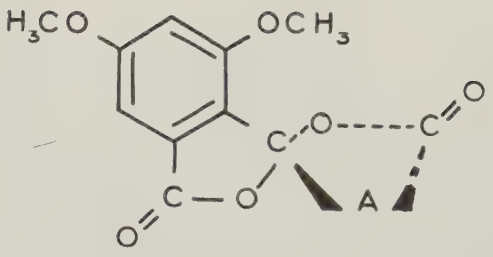
acide cétonique lactol

Ces lactols, ayant ainsi dans leur molécule une fonction alcool en γ de l'autre fonction acide, peuvent à leur tour subir une estérification interne avec création d'une deuxième fonction γ-lactone donnant ainsi une série de composés

du type γ-spirodilactone.



lactol

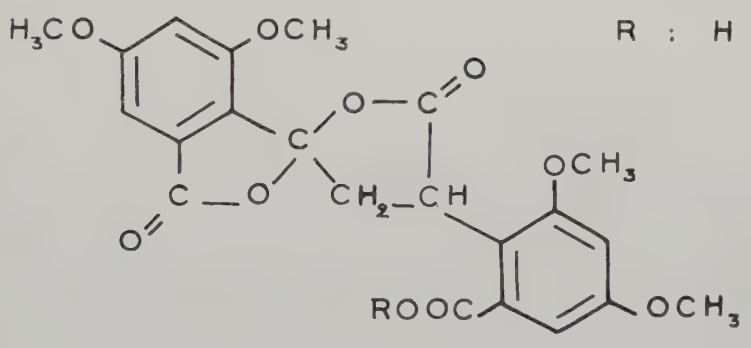


γ-spirodilactone

Le 2e cycle γ-lactone se trouve dans un plan perpendiculaire à celui du phtalide.

Ainsi, selon les anhydrides et les solvants utilisés, on isole soit des acides γ-cétoniques, soit des lactols, soit des γ-spirodilactones.

Dans les condensations avec l'anhydride maléique, par suite de la présence de la double liaison éthylénique, les réactions sont plus complexes et, dans le nitrobenzène comme solvant, conduisent à des γ-spirodilactones substituées.

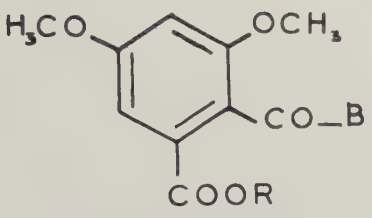


R : H , CH_3

Nous avons cherché à préparer ces γ-spirodilactones substituées, d'une part en passant par les étapes intermédiaires pour préciser leur formation, et d'autre part, dans certains cas, en utilisant des anhydrides succiniques substitués.

Pour étudier le phénomène de tautomérie "céto-lactolique" de nos composés par diverses méthodes physiques : infrarouge, résonance magnétique nucléaire, ultraviolet, nous avons été amenée à faire la synthèse d'autres dérivés acylés de

l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque, du type :



R : H, CH_3

B : CH_3, C_6H_5

Première Partie

—

CONDENSATIONS DE L'ANHYDRIDE SUCCINIQUE

—

CHAPITRE I

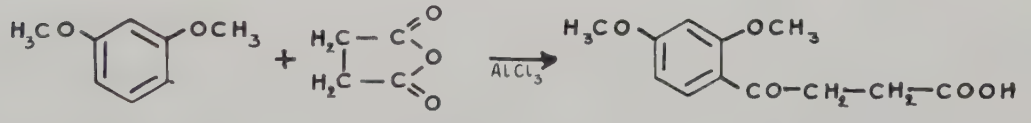
DANS LE CHLORURE DE METHYLENE ET LE SULFURE DE CARBONE -

A - *Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque. Obtention de la γ-spirodilactone.*

1° - Hypothèses de structure.

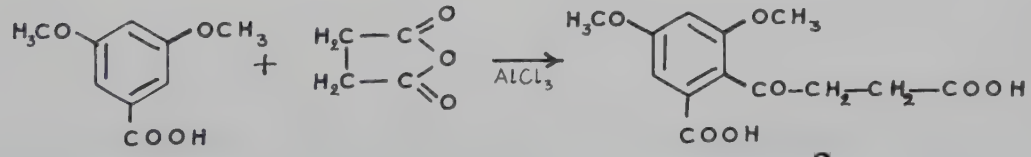
L'action de l'anhydride succinique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le chlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium, conduit à un produit blanc de formule $C_{13}H_{12}O_6$ présentant en IR une bande intense et relativement large à 1780 cm^{-1} qui laisse supposer une structure lactonique.

Par analogie avec la réaction de condensation de l'anhydride succinique et du résorcinol diméthylé conduisant à l'acide β-(diméthoxy-2,4 benzoyl) propionique **1**,



1

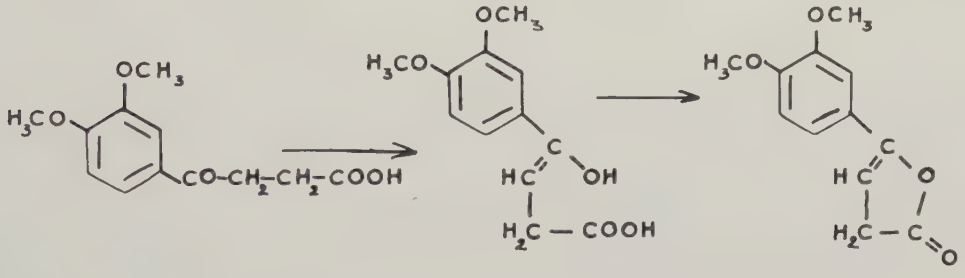
l'anhydride succinique devrait, avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque, conduire à l'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) propionique **2**



2

mais cette structure n'explique pas la bande lactone et l'analyse montre qu'elle contiendrait une molécule d'eau en trop.

Or dans un cas très voisin, celui de l'acide β-(diméthoxy-3,4 benzoyl) propionique, il a été prouvé que celui-ci peut être lactonisé en (diméthoxy-3',4' phényl)-4 butène-3 olide en supposant la formation d'un intermédiaire énolique (*7*).



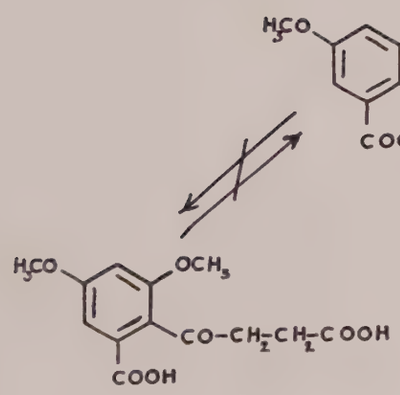
De la même façon, l'acide **2** pourrait donc s'énoliser et conduire soit au (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl)-4 butène-3 olide **4** par cyclodéshydratation entre l'hydroxyle énolique et la fonction acide aliphatique de l'énol **3**, soit à l'acide β-(diméthoxy-4,6 phtalidylidène) propionique **5** par cyclodéshydratation entre l'hydroxyle énolique et la fonction acide aromatique.

Mais d'autre part l'acide **5** étant un acide β, γ-éthylénique, il pourrait y avoir addition de la fonction acide aliphatique sur la double liaison éthylénique, réaction très fréquente des acides β, γ-éthyléniques. On obtiendrait ainsi une γ-spirodilactone **6**.

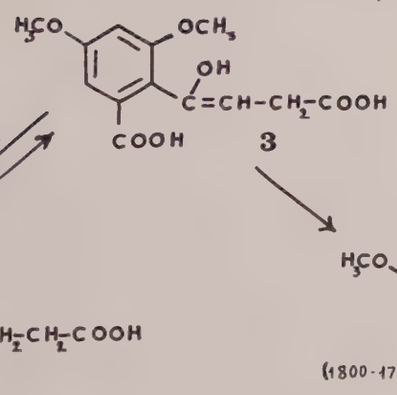
On peut aussi supposer, pour expliquer la formation de la γ-spirodilactone **6**, la formation intermédiaire non pas de l'énol **3** mais d'une hydroxylactone ou lactol, telle que l'acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique **7** par un phénomène de tautomérie que l'on rencontre dans le cas de certains composés benzoylés portant un carboxyle en ortho (*8, 9, 10*). Il y aurait ensuite estérification interne entre l'hydroxyle du lactol et l'acide aliphatique pour créer la 2e fonction γ-lactone.

Nous avons rassemblé l'ensemble de ces réactions dans le tableau **1** (p. 8).

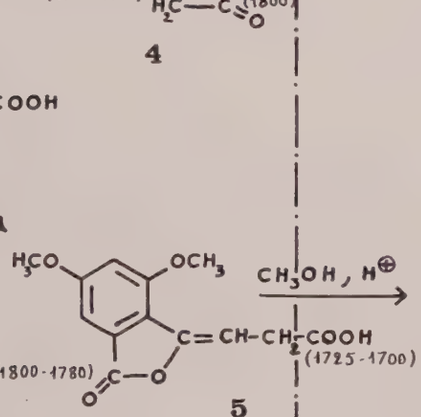
Tableau 1



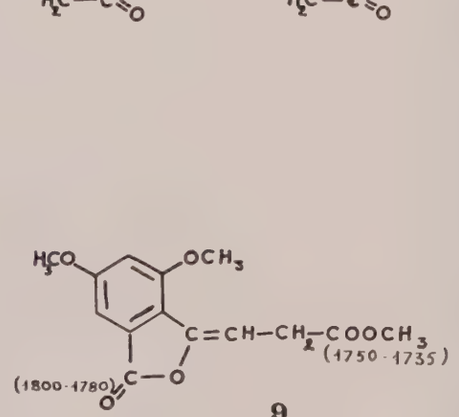
2



3



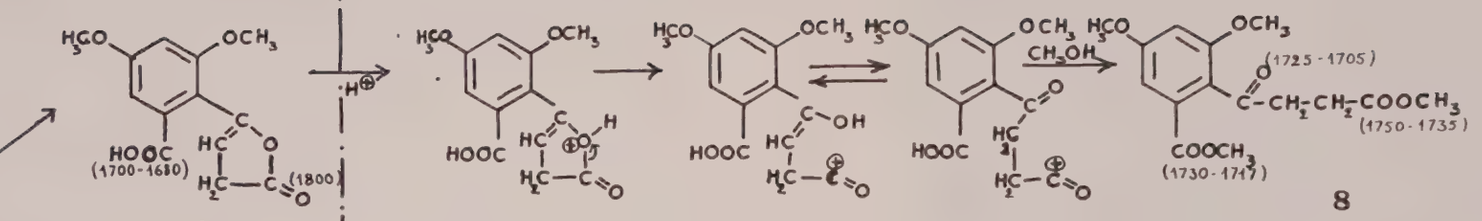
5



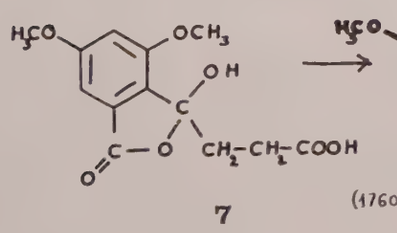
9

4

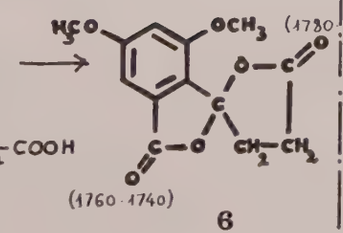
Tableau 2



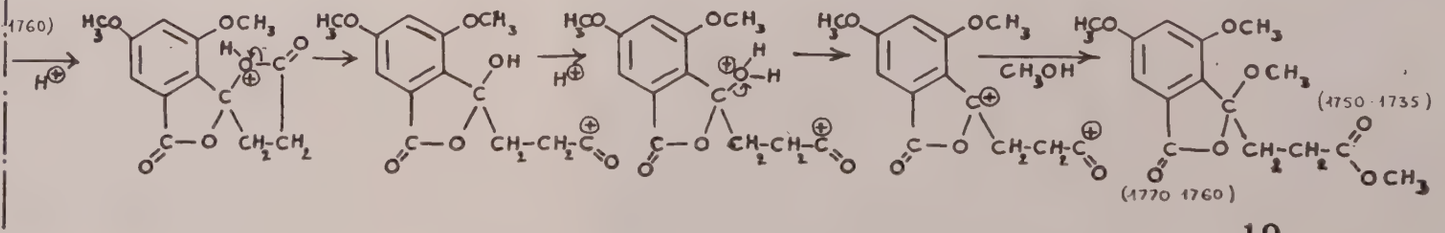
8



7



6



10

2° - Estérification .

Nous avons réalisé l'estérification de la lactone par l'alcool méthylique en présence d'acide sulfurique concentré.

Les phtalides sont beaucoup plus stables que les olides aliphatiques (*11*). On peut donc penser qu'ils ne seront pas ouverts, dans le cas présent, par l'action de l'alcool. Ainsi, les trois structures supposées pour la lactone donneraient trois esters différents : tableau **2** (p. 8). Nous avons porté sur les différentes structures proposées dans les tableaux **1** et **2** les fréquences d'absorption des différents carbonyles.

3° - Etude spectrographique de la lactone et de son ester .

a) - Etude de la lactone.

1 - par infrarouge (*12*)

La lactone **4** devrait présenter les bandes d'absorption caractéristiques des carbonyles d'acide aromatique (1700 - 1680 cm^{-1}) et de γ-lactone β, γ-insaturée (vers 1800 cm^{-1}). La lactone **5** devrait, elle aussi, présenter deux bandes : l'une vers 1725 - 1700 cm^{-1} due au carbonyle de la fonction acide aliphatique et l'autre vers 1800 - 1780 cm^{-1} correspondant au cycle phtalidylidène.

Par contre la γ-spirodilactone **6** ne doit présenter, elle, qu'une bande large, ou deux bandes très proches l'une de l'autre correspondant aux carbonyles de la γ-lactone α, β-insaturée (1760 - 1740 cm^{-1}) d'une part et de la γ-lactone saturée (1780 - 1760 cm^{-1}) d'autre part.

En fait, le spectre I R réalisé dans le bromure de potassium ne présente pas de bande acide vers 1700 cm^{-1} mais une bande large et intense à 1780 cm^{-1}. La largeur de la bande à mi-hauteur étant de 40 cm^{-1}, on peut supposer qu'elle correspond à l'absorption de deux carbonyles de deux fonctions γ-lactones.

2 - par résonance magnétique nucléaire .

L'étude par R M N doit préciser cette structure car les lactones **4** et **5** possèdent toutes deux un proton éthylénique alors que la γ-spirodilactone **6** présente, elle, deux groupements méthylènes adjacents mais non équivalents.

Le spectre réalisé dans le chloroforme, sans référence interne car le T M S précipite, présente à $2,80 \cdot 10^{-6}$ un massif correspondant à 4 protons. Ce massif peut être attribué à deux méthylènes adjacents non équivalents, et l'absence de triplet qui serait dû au système $= CH - CH_2 -$ présent dans les deux lactones **4** et **5** , confirme la structure γ - spirodilactone **6** pour le composé étudié.

3 – par ultraviolet

Le spectre U V réalisé dans le méthanol présente deux maxima à 252 et 308 nm. Le maximum à 252 nm correspond à la bande d'absorption K d'un carbonyle α, β - insaturé α, β, β - trisubstitué. (D'après les règles de Woodward modifiées par Fieser (*13 - 14*) on doit trouver λmax : 249 nm)

b) – Etude de l'ester .

1 – par infrarouge (*12*)

L'ester **8** , ester γ - cétonique, devrait présenter trois bandes d'absorption à (1730 - 1717 cm^{-1}), (1750 - 1735 cm^{-1}) et (1725 - 1705 cm^{-1}) correspondant respectivement aux carbonyles des fonctions ester aromatique, ester aliphatique et cétone. Les bandes ester aromatique et cétone pouvant se chevaucher.

L'ester **9** présenterait une bande ester aliphatique (1750 - 1735 cm^{-1}), une bande correspondant au cycle phtalidylidène (1800 - 1780 cm^{-1}) et une bande due à la double liaison éthylénique conjuguée avec un cycle aromatique (vers 1625 cm^{-1}).

L'ester **10** présenterait, lui, deux bandes dues respectivement à l'ester aliphatique (1750 - 1735 cm^{-1}) et au cycle phtalide (vers 1770 - 1760 cm^{-1}).

D'une part, l'analyse de l'ester, qui permet de lui attribuer la formule $C_{15}H_{18}O_7$, élimine la structure **9** ($C_{14}H_{14}O_6$). D'autre part, son spectre I R réalisé dans le bromure de potassium, présentant deux bandes d'absorption à 1720 et 1765 cm^{-1}, est en faveur de la structure **10** et par suite confirme la structure γ - spirodilactone pour la lactone.

2 – par résonance magnétique nucléaire .

Réalisé dans le chloroforme, le spectre de R M N révèle la présence de deux méthylènes sous forme d'un massif, donc de deux méthylènes non équivalents. L'absence

de triplet dans la région 4,5-8 . 10^{-6} élimine la structure **9**.

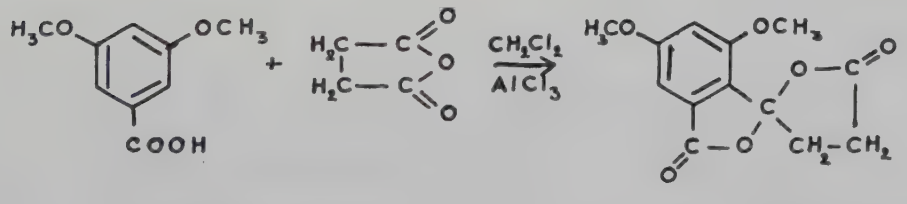
Les 3 protons du méthyle de l'ester aromatique doivent donner un signal très proche de ceux correspondant aux méthoxyles aromatiques comme le montre le spectre de l'ester de l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque. L'ester **8** devrait donc présenter dans son spectre RMN un singulet dû au méthyle de l'ester aliphatique et des singulets très proches les uns des autres ou confondus correspondant aux méthoxyles aromatiques. D'autre part, les deux méthylènes étant encadrés de deux carbonyles devraient donner deux massifs de 4 raies chacun, symétriques l'un par rapport à l'autre (*16*).

La présence de trois signaux bien distincts à 3,07, 3,67 et 3,90 . 10^{-6} semble donc en faveur de l'ester **10**, le singulet à 3,07 . 10^{-6} correspondant aux 3 protons du méthoxyle fixé en position 3 du cycle phtalide. Le massif dû aux 2 méthylènes est en accord avec cette hypothèse.

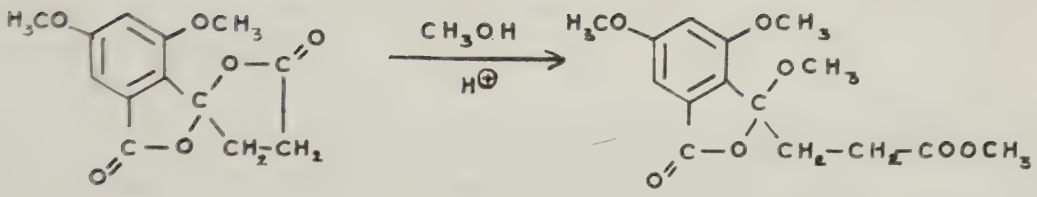
Ainsi, les études spectrographiques par IR et RMN de la lactone et de son ester sont en parfait accord et on peut en déduire que le composé résultant de la condensation de l'anhydride succinique avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le chlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium est la γ-spirodilactone **6** de l'acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique.

Son estérification par l'alcool méthylique en milieu acide conduit au β-(triméthoxy-3, 4,6 phtalidyl) propionate de méthyle **10** et non au β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionate de méthyle **8** comme nous l'avions pensé tout d'abord (*17*).

Les réactions seront donc :



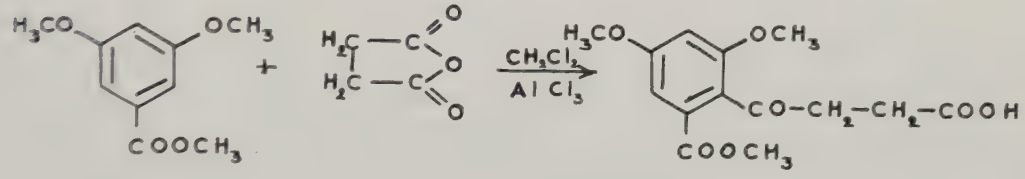
6



10

B – *Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle. Obtention de l'ester acide γ-cétonique.*

Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle, en opérant dans les mêmes conditions que précédemment, on isole l'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique **11**

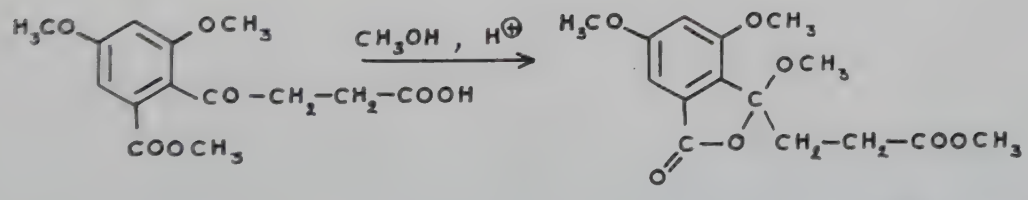


11

C'est un composé blanc qui présente en I R la bande d'absorption des carbonyles d'ester aromatique et d'acide aliphatique à 1710 cm^{-1}.

Cette structure est aussi confirmée par l'étude en R M N dans l'acétone deutériée qui révèle la présence de 2 méthylènes à 2,66 et 3,10 . 10^{-6} ainsi que le méthyle de l'ester aromatique à 3,78 . 10^{-6}. D'autre part, c'est le seul cas en série succinique où le proton acide apparaît (8,71 . 10^{-6}).

L'action de l'alcool méthylique en milieu acide sur l'ester acide **11** conduit au pseudo-ester **10**.



10

Boothe (18) signale, lui aussi, que l'ester normal de l'acide acétyl-2 méthoxy-6 benzoïque passe au stade pseudo-ester dans l'acide chlorhydrique à température ambiante.

Dans le sulfure de carbone, la condensation avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ne se fait pas et avec son ester les rendements sont faibles.

CHAPITRE II

DANS LE NITROBENZENE

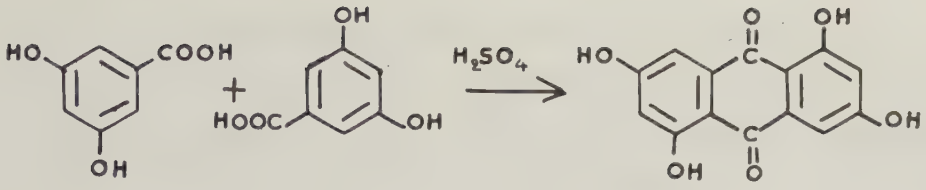
A – *Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque : Obtention de l'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone et de la γ-spirodilactone .*

En réalisant la condensation d'une mole d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque avec une mole d'anhydride succinique dans le nitrobenzène, à température ambiante pendant 48 heures en présence de trois moles de chlorure d'aluminium, on obtient deux composés : un produit jaune en paillettes, insoluble dans l'acétone, qui fond à 224° et un produit blanc soluble, lui, dans l'acétone et qui fond à 184°.

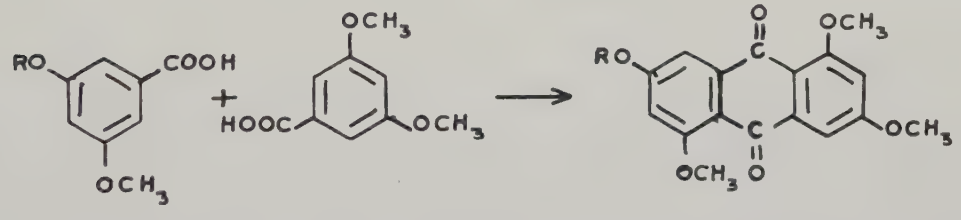
Le produit jaune de formule $C_{17}H_{14}O_6$ présente en infrarouge une bande à 1655 cm^{-1} et, à 3500 cm^{-1}, une bande large qu'on pourrait attribuer à un hydroxyle phénolique. La bande à 1655 cm^{-1} suggérant la présence d'une fonction cétone, on peut envisager une structure d'anthraquinone substituée.

Flett en 1948 (*19*) a étudié en IR, l'influence des substituants sur les bandes de l'anthraquinone. Les carbonyles de l'anthraquinone absorbent vers 1680 cm^{-1} mais la présence des méthoxyles déplace cette bande vers les basses fréquences. D'autre part, la présence d'un hydroxyle phénolique non adjacent à un carbonyle se traduit par une bande vers 3350 cm^{-1} alors qu'avec un hydroxyle en ortho cette bande n'apparaît pas.

Hohenemser en 1902 (*20*) obtenait la tétrahydroxy-1,3,5,7 anthraquinone par condensation de deux molécules d'acide α– résorcylique en présence d'acide sulfurique concentré.



Travaillant avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque on devrait obtenir la tétraméthoxy-1,3,5,7 anthraquinone, or à la formule $C_{17}H_{14}O_6$ correspond en fait une hydroxy triméthoxy anthraquinone. Il faut donc supposer une déméthylation partielle de l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque, réaction fréquente avec le chlorure d'aluminium, confirmée ici, par le fait qu'on isole comme produit secondaire dans la réaction, l'acide hydroxy-3 méthoxy-5 benzoïque. Il y aurait donc condensation entre une molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et une molécule d'acide hydroxy-3 méthoxy-5 benzoïque et ceci de telle sorte que le groupement phénolique ne soit pas adjacent à un carbonyle cétonique d'après l'étude infrarouge.



12 a : R : H
12 b : R : CH_3
12 c : R : $COCH_3$

L'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone **12** a décrite dans la littérature (*20*) est obtenue par méthylation de la tétrahydroxy-1,3,5,7 anthraquinone (*21*). Elle se présente sous forme de prismes jaunes fondant à 225° confirmant ainsi nos résultats (F : 224°).

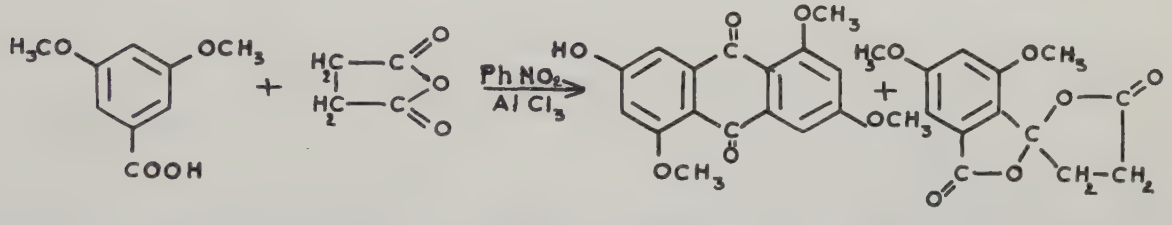
Par méthylation du composé **12**a on obtient la tétraméthoxy anthraquinone **12**b qui fond à 293° (litt : 294° (*22*)). Le carbonyle cétonique absorbe en IR à une fréquence légèrement abaissée par substitution de l'hydroxyle par un méthoxyle, soit à 1650 cm^{-1}.

L'acétylation du composé **12**a conduit à l'acétoxy-7 triméthoxy-1, 3,5 anthraquinone **12**c qui fond à 220°. (litt : 220° (*23*)). Ce composé présente en IR deux bandes d'absorption à 1660 et 1760 cm^{-1} correspondant respectivement aux carbonyles quinoniques et au carbonyle acétate.

Cette étude nous permet de confirmer qu'un des deux produits obtenus dans la réaction est l'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone.

Le deuxième produit obtenu dans cette réaction, produit blanc de formule $C_{13}H_{12}O_6$ est la γ-spirodilactone **6**. Le rendement en γ-spirodilactone **6** est plus faible dans le nitrobenzène que dans le chlorure de méthylène.

La réaction globale s'écrit donc :



12 a **6**

B – *Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle : Obtention de la γ-spirodilactone et du lactol .*

1° – Mise en évidence du lactol .

La condensation de l'anhydride succinique avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle, dans les mêmes conditions que précédemment, conduit à deux composés : la γ-spirodilactone **6** et un deuxième composé blanc qui fond à 164° et de formule $C_{13}H_{14}O_7$.

A cette formule correspond l'acide cétonique **2** habituellement obtenu dans ce type de condensation de Friedel et Crafts.

L'estérification de cet acide par l'alcool méthylique en milieu acide donne un ester identique à celui de la γ-spirodilactone.

Cependant le spectre IR de ce composé ne correspond pas à la structure acide γ-cétonique **2**. En effet, ce spectre présente des bandes d'absorption à 1705, 1735 et 3370 cm^{-1}. On pourrait à la rigueur attribuer les bandes à 1705 et 1735 cm^{-1} respectivement, d'une part au carbonyle cétonique et au carbonyle du groupement acide aromatique qui absorbent dans la même région, (1700 - 1680 cm^{-1}), d'autre part au carbonyle de la fonction acide aliphatique saturé (1725 - 1700 cm^{-1}), bien que les valeurs mesurées soient légèrement supérieures aux domaines de fréquences théoriques. Par contre, la bande à 3370 cm^{-1} s'explique moins bien. Elle est très fine et apparaît à une fréquence supérieure à celle d'un hydroxyle acide qui présente, lui, une bande assez large.

La décarboxylation de ce composé conduit à l'acide β-(diméthoxy-2,4 benzoyl) propionique **1** décrit dans la littérature (*3*). Le spectre IR de cet acide propionique β-substitué présente des bandes d'absorption à 1655 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} correspondant respectivement aux carbonyles cétonique et acide aliphatique mais aucune bande analogue à celle du composé étudié dans le domaine 3300 - 3400 cm^{-1}.

La finesse de cette bande et sa fréquence de vibration nous amène à penser que le composé en question possède un hydroxyle alcoolique présent par exemple dans l'énol **3** ou l'hydroxylactone **7**.

L'étude en RMN nous permet d'éclaircir ce point car les deux structures **3** et **7** diffèrent par une double liaison éthylénique.

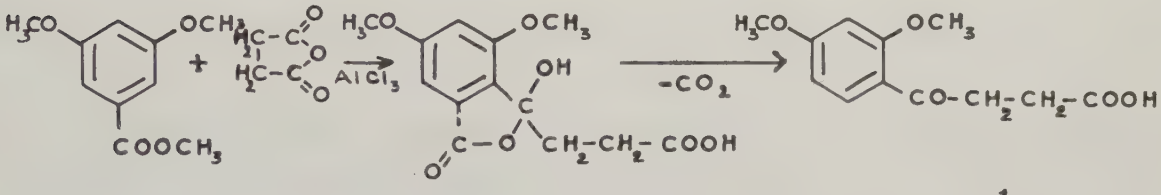
Le spectre réalisé dans l'acétone deutériée présente à 2,50 . 10^{-6} un massif correspondant à 4 protons. L'absence de signal dû à la présence d'un proton éthylénique dans la région 4,5 - 8 . 10^{-6} confirme l'hypothèse d'une structure hydroxylactone (lactol).

Cette structure résulterait d'un phénomène de tautomérie décrit dans la littérature pour l'acide o-formyl benzoïque et l'acide phtalonique (24 - 25).

D'autre part, le spectre IR s'accorde mieux avec un cycle lactol à 5 atomes qu'avec un acide benzoïque o. acylé. Ainsi l'acide o. acétyl benzoïque absorbe

à 1732 cm^{-1} et l'acide o.formyl benzoïque à 1738 cm^{-1} alors qu'ils existent à l'état solide sous forme lactol. L'acide benzil o.carboxylique est connu sous les deux formes : la forme cétonique absorbe à 1698 et 1683 cm^{-1}, tandis que la forme lactol absorbe à 1692 et 1745 cm^{-1}, cette dernière fréquence correspondant au cycle lactol (*26*).

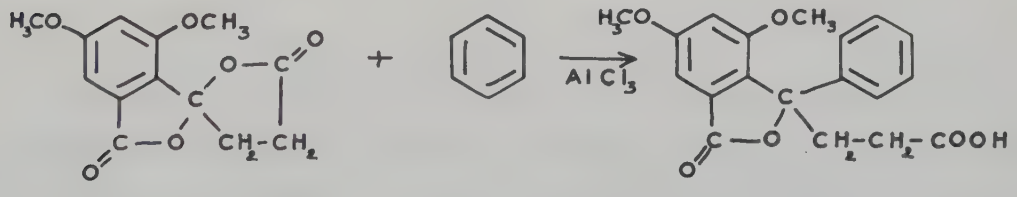
Ces différents exemples appuient donc l'hypothèse d'une structure lactol pour le composé étudié :



7 1

Nous avons cherché à synthétiser un composé de structure analogue au lactol mais dans lequel l'hydroxyle serait remplacé par un autre substituant tel qu'un groupement phényle.

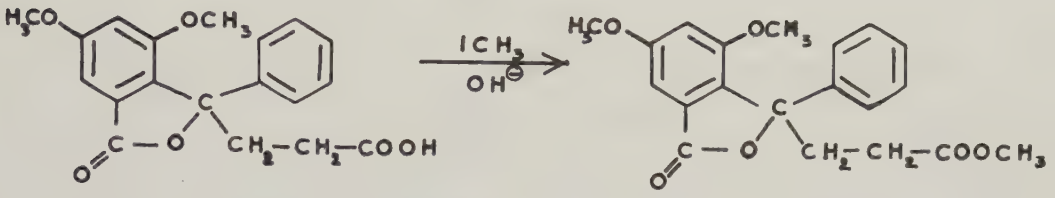
Par condensation de la γ-spirodilactone **6** avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium, nous obtenons l'acide β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique **13** dont le spectre IR présente une bande phtalide substitué à 1760 cm^{-1} mais aucune bande à 3400 cm^{-1}.



13

La stabilité plus grande des phtalides par rapport à celle des olides aliphatiques est confirmée dans cette réaction. Si le cycle phtalide s'était ouvert, la bande à 1760 cm^{-1} n'existerait pas et serait remplacée par une bande d'absorption de carbonyle acide aromatique à une fréquence nettement inférieure.

L'estérification par l'iodure de méthyle en milieu potasse alcoolique ne méthyle que la fonction acide aliphatique comme le confirment les spectres IR, de RMN et l'analyse.



14

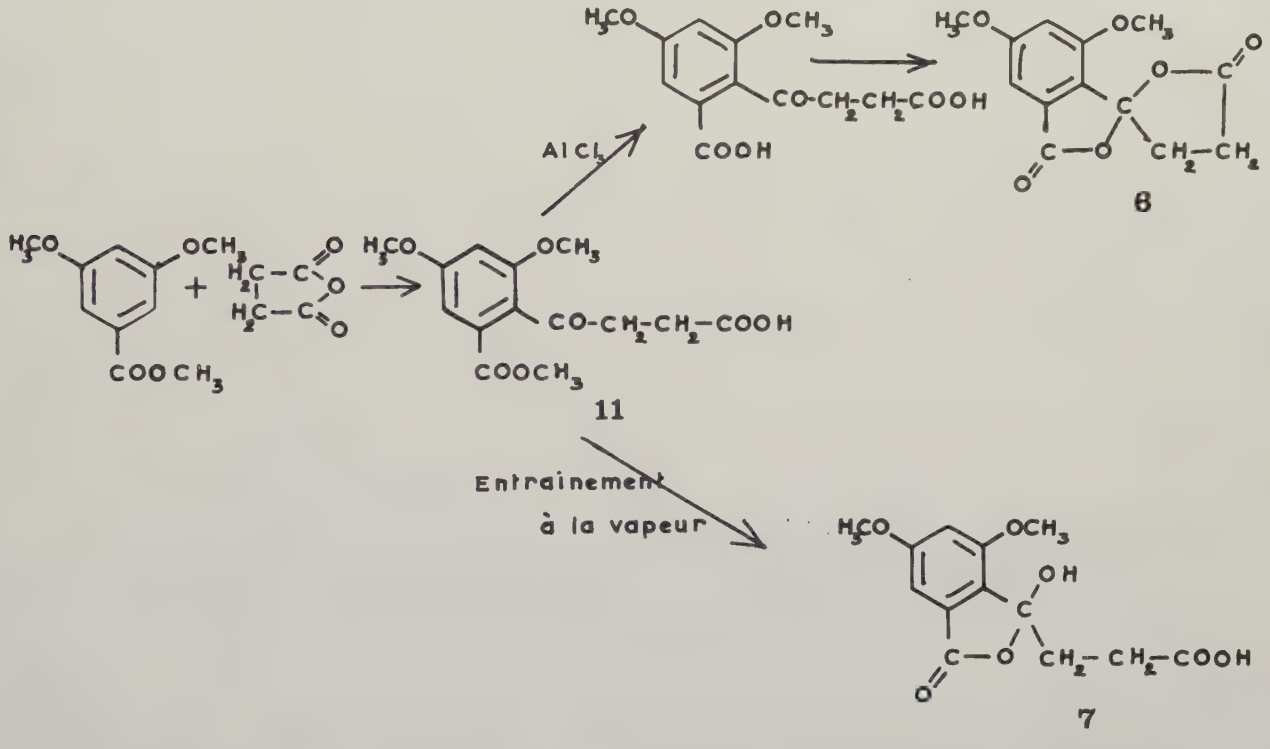
Le spectre IR présente toujours la bande phtalide à 1760 cm^{-1} et une bande d'absorption d'ester aliphatique à 1730 cm^{-1}.

Le spectre de RMN réalisé dans le chloroforme deutérié révèle la présence de deux méthylènes à 2,22 et 2,81 . 10^{-6} et d'un méthyle d'ester aliphatique à 3,58 . 10^{-6} . Par comparaison avec le spectre RMN de l'ester **10** on peut confirmer que dans ce dernier,le singulet à 3,67 . 10^{-6} correspond bien au méthoxyle de l'ester aliphatique et le singulet à 3,07 . 10^{-6} au méthoxyle en position 3 sur le cycle phtalide.

Dans la réaction de condensation de l'anhydride succinique avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans le nitrobenzène, nous isolons aussi la γ-spirodilactone **6**. Or dans le chlorure de méthylène, nous avons isolé uniquement l'ester acide **11**; ce résultat est dû à la solubilité du chlorure d'aluminium moindre dans le chlorure de méthylène que dans le nitrobenzène. Il faut donc supposer qu'il se forme tout d'abord l'ester acide **11** qui subit une hydrolyse partielle pour conduire au lactol puis celui-ci sous l'action du chlorure d'aluminium se lactoniserait en γ-spirodilactone **6**. Cette hypothèse est confirmée par la condensation de l'anhydride succinique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le chlorure de méthylène où il n'est pas possible d'isoler le lactol, il y a passage immédiat à la γ-spirodilactone.

Donc pour expliquer la possibilité d'isoler le lactol par condensation de l'anhydride succinique sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans le nitrobenzène alors que dans le chlorure de méthylène seul l'ester acide est isolé, il faut ad-

mettre que l'ester acide non hydrolysé dans le milieu réactionnel l'est au cours de l'entraînement à la vapeur du nitrobenzène pour donner le lactol **7** qui n'est plus alors dans les conditions où il pourrait se cycliser en γ-spirodilactone.

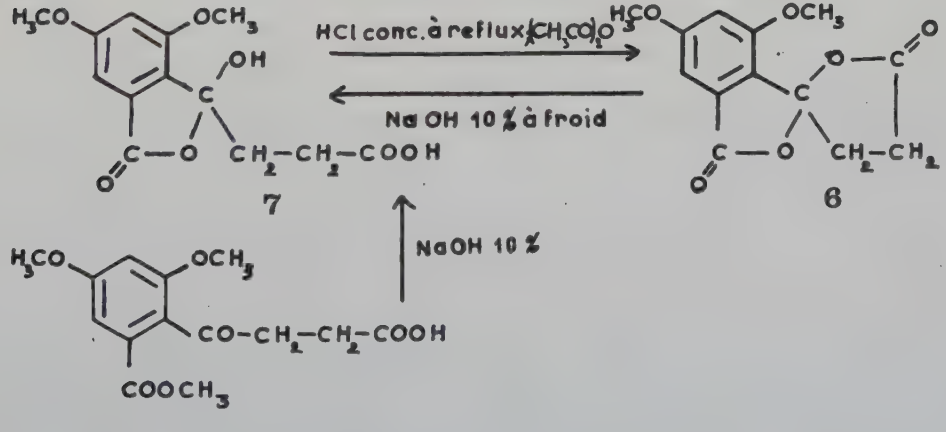


11

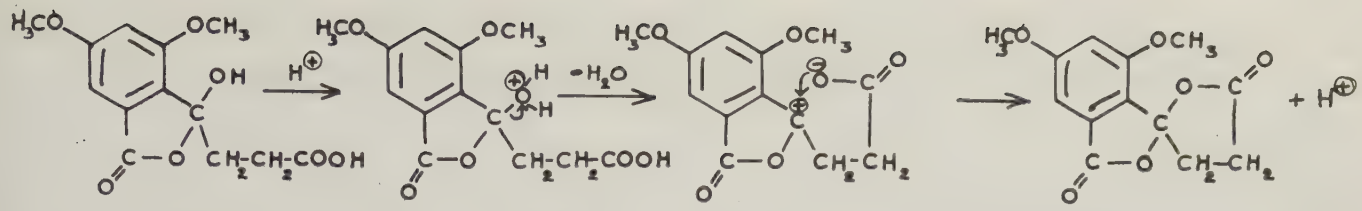
8

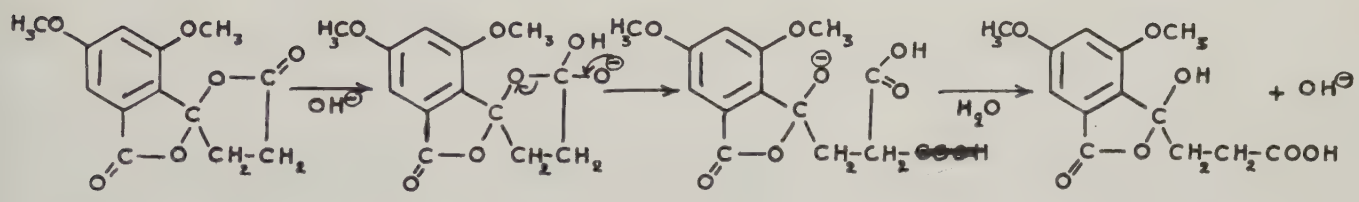
7

La condensation avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle confirme donc bien notre hypothèse précédente quant à la formation de la γ-spirodilactone par l'intermédiaire du lactol et non de l'énol, d'autant plus qu'il nous est possible de lactoniser le lactol en γ-spirodilactone avec l'acide chlorhydrique à reflux et inversement d'ouvrir cette dernière en lactol sous l'action de la soude à 10 % à froid. De même l'action de la soude sur l'ester acide **11** conduit au lactol.



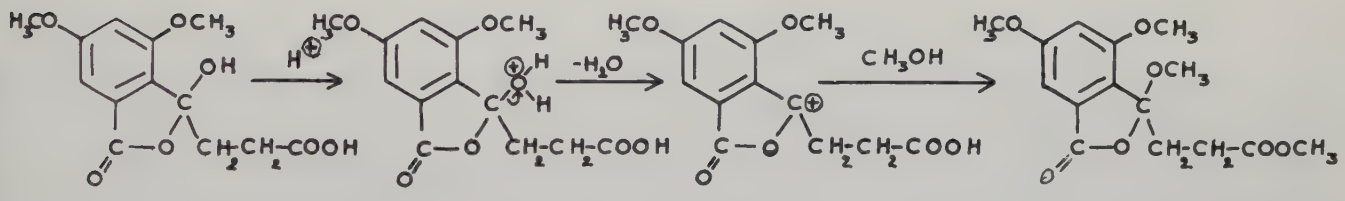
7 **8** **11**





2° - Estérification du lactol.

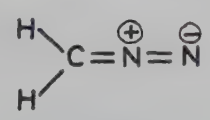
L'estérification du lactol par l'alcool méthylique en milieu acide conduit à un ester identique à celui fourni par la γ-spirodilactone, c'est-à-dire au β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) propionate de méthyle **10**



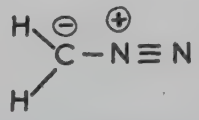
10

Par contre, la méthylation du lactol par le diazométhane conduit à un ester isomère fondant plus bas : le β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionate de méthyle **8**.

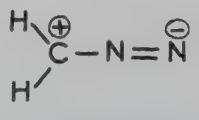
Le diazométhane présente un phénomène de résonance entre plusieurs formes limites ou mésomères :



(I)

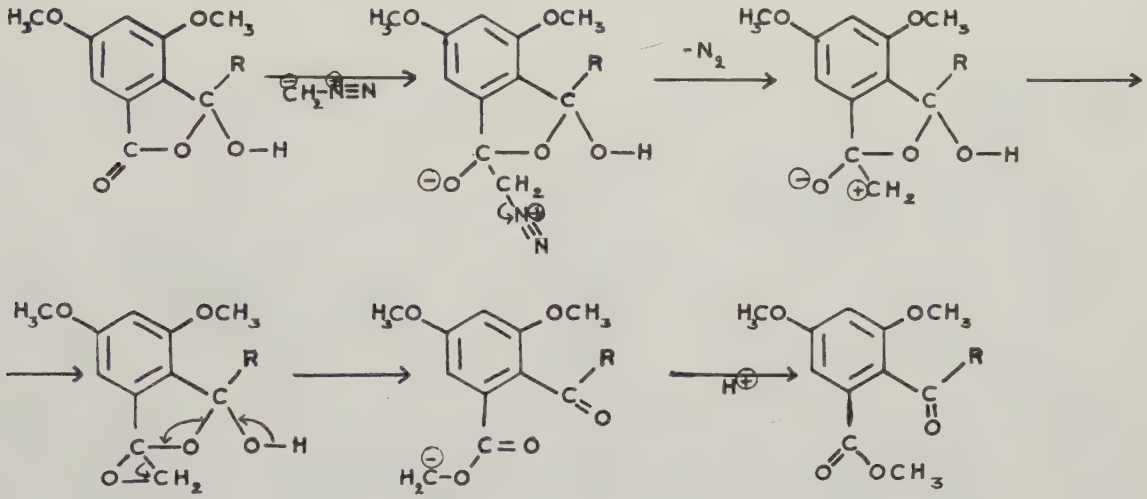


(II)



(III)

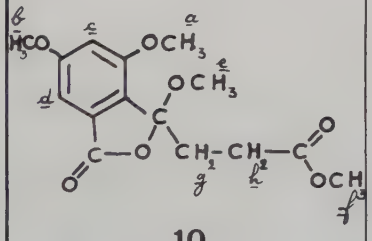
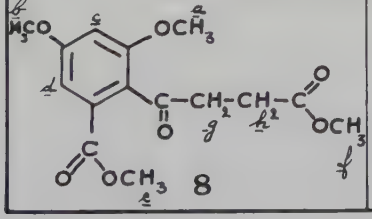
En fait il réagit le plus fréquemment sous la forme limite (II). Nous proposons en conséquence un mécanisme réactionnel faisant intervenir cette forme limite :



R : $-CH_2-CH_2-COOH$

Nous rassemblons dans le tableau 3 les résultats IR et RMN des deux esters et présentons ces spectres p.23-24 (Fig. 1-2-3-4)

Tableau 3

ester	IR cm^{-1} (KBr)	RMN . 10^{-6} ($CDCl_3$)
 **10**	$\nu_{C=O}$: ester aliphatique : 1720 $\nu_{C=O}$: phtalide : 1765	2,45 (m) 4H g, h 3,07 (s) 3H e 3,67 (s) 3H f 3,90 (s) 6H a, b 6,95 - 6,72 (2d) 2H c, d J : 2Hz
 **8**	$\nu_{C=O}$: cétonique : 1690 $\nu_{C=O}$: ester aromatique : 1715 $\nu_{C=O}$: ester aliphatique : 1730	3,11 - 2,71 (2m) 4H g, h 3,66 (s) 3H f 3,80 - 3,76 (2s) 9H a, b, e 6-98 - 6,61 (2d) 2H c, d, J=2 Hz

Ainsi le singulet à 3,07 . 10^{-6} de l'ester **10** n'apparaît pas dans l'ester **8**, et est remplacé par un singulet à 3,76 - 3,80 . 10^{-6}, ce qui montre bien qu'il corres-

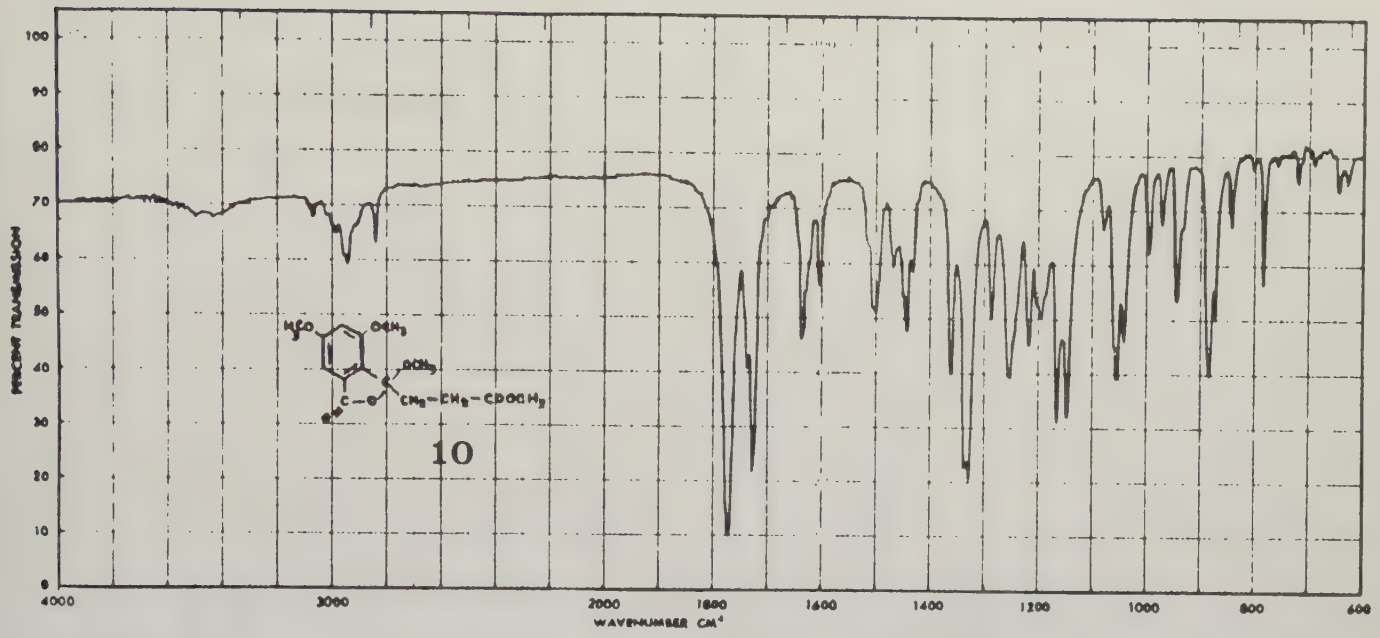

PERCENT TRANSMISSION
WAVENUMBER CM⁻¹
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
10

Fig. 1

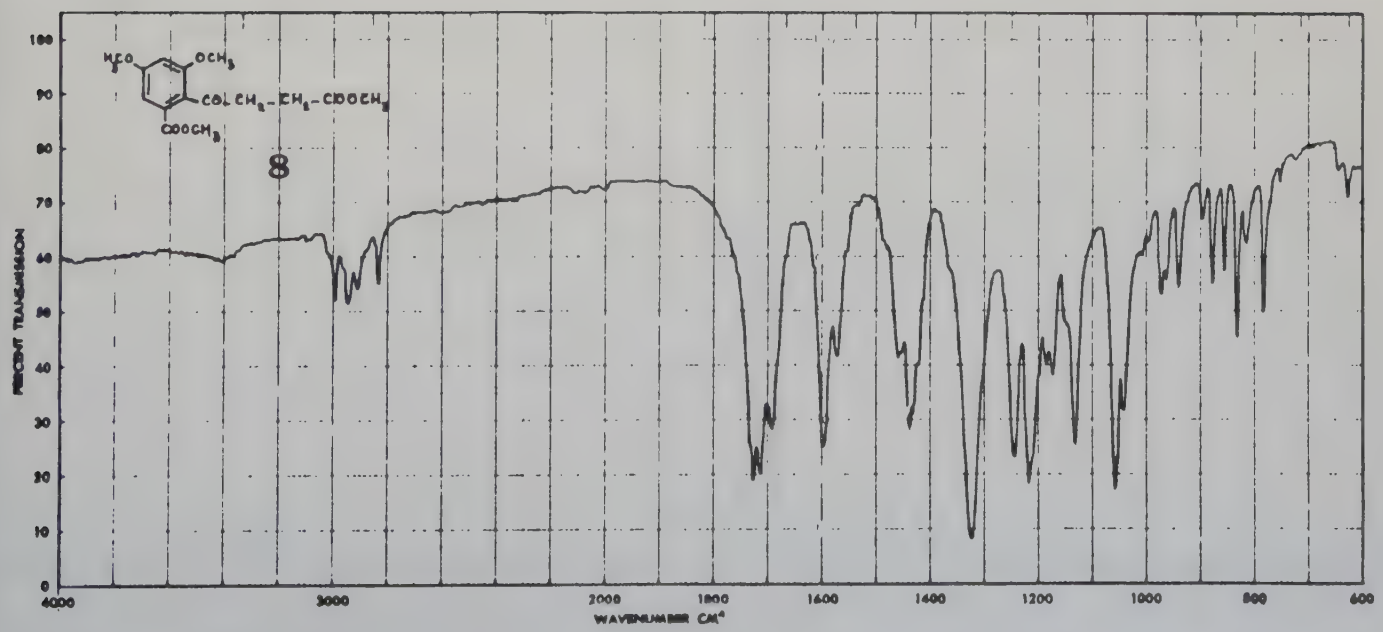

PERCENT TRANSMISSION
WAVENUMBER CM⁻¹
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
8

Fig. 2

10

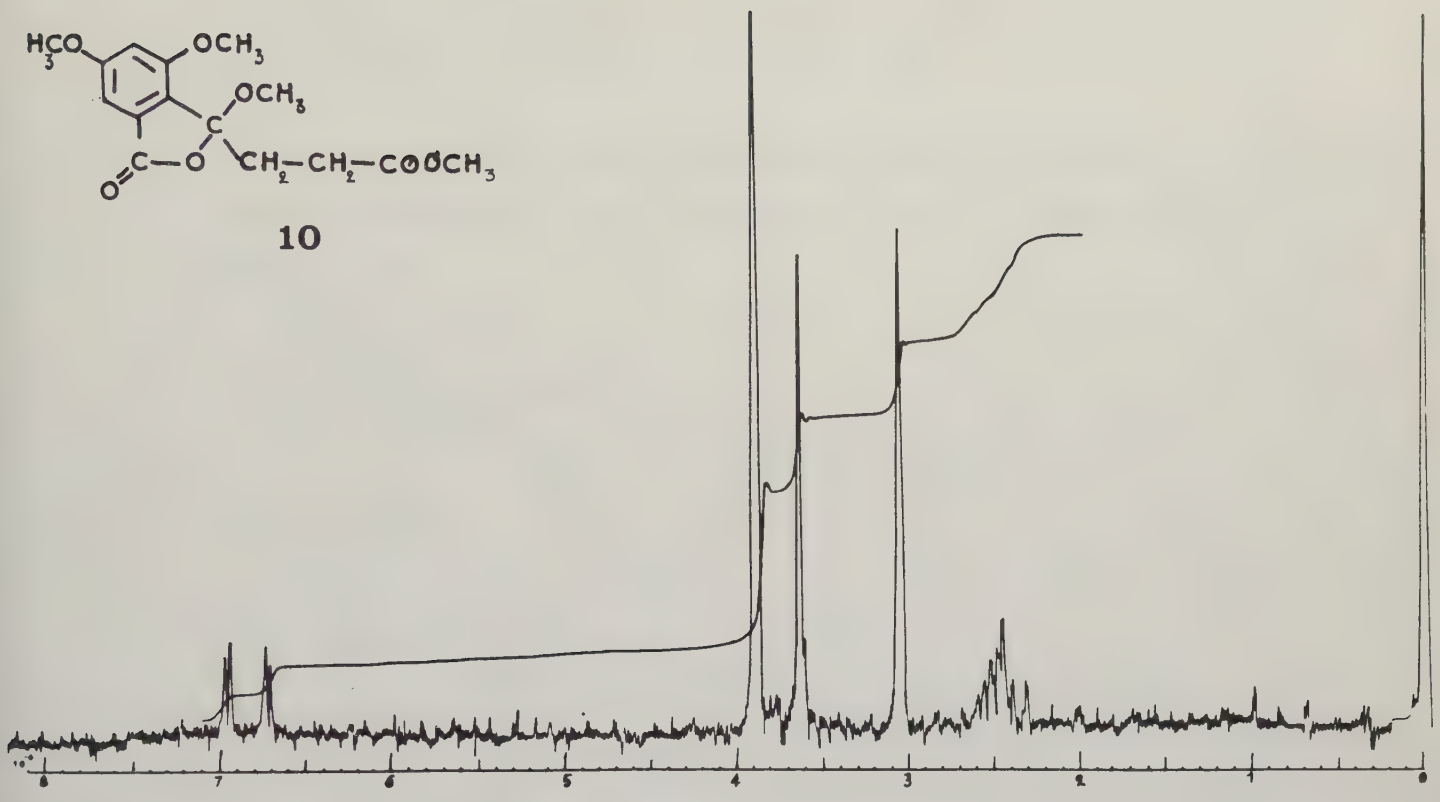


Fig. 3

8

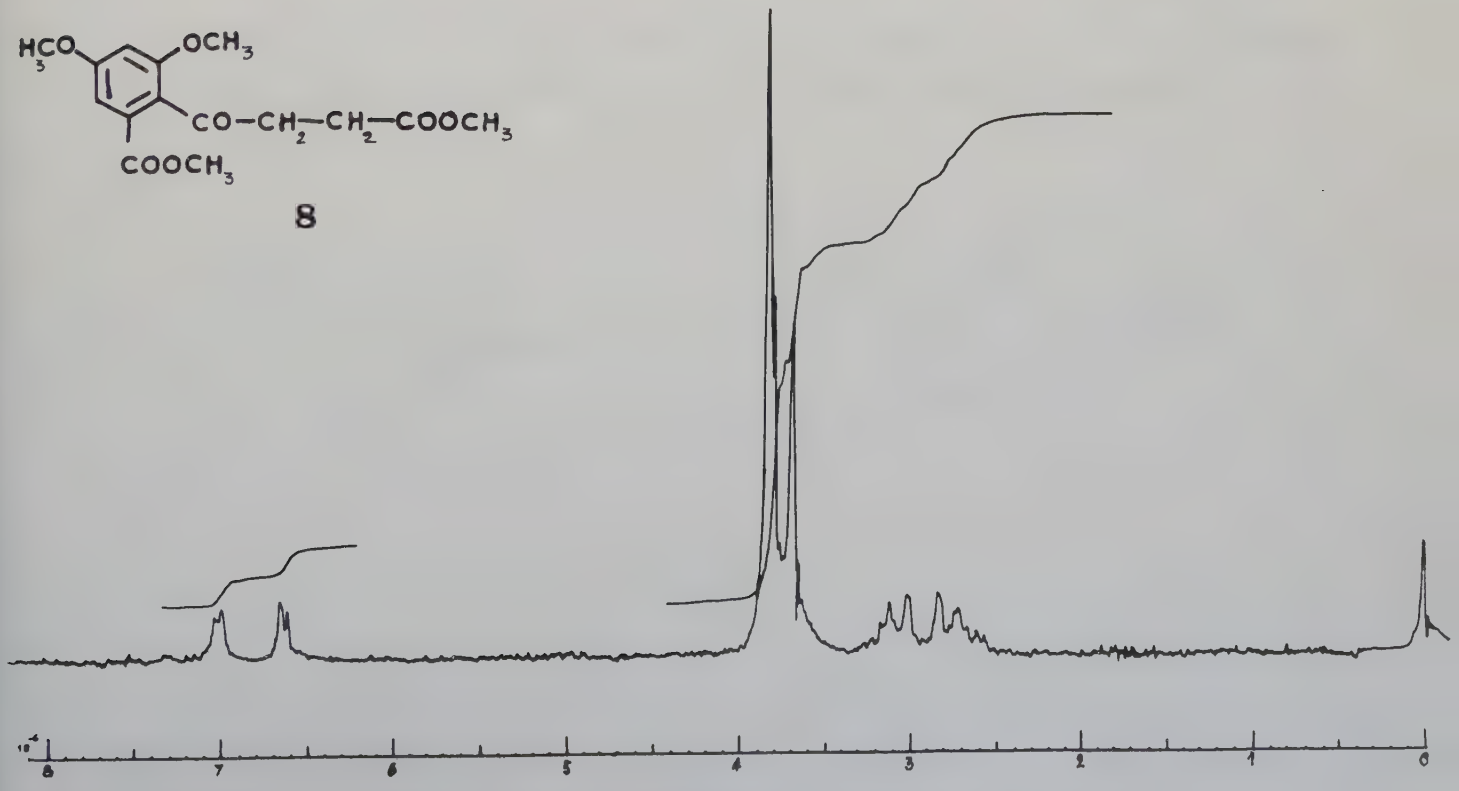
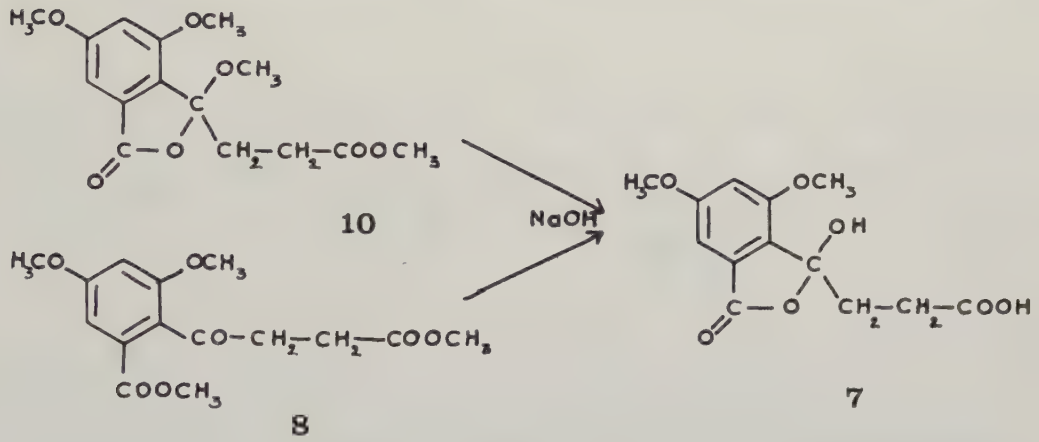


Fig. 4

pond au méthoxyle en position 3 sur le cycle phtalide comme nous l'avions supposé. D'autre part, les deux méthylènes situés entre deux carbonyles dans l'ester 8 sont bien séparés et déplacés vers les champs faibles.

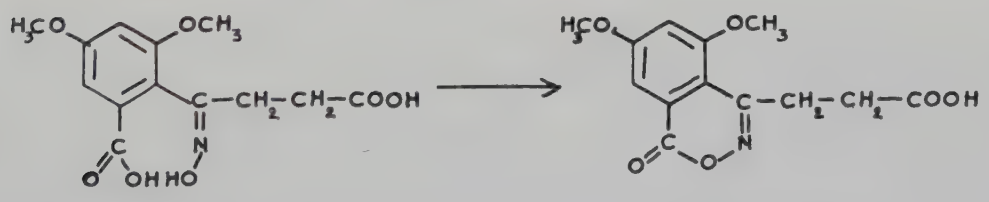
L'action de la soude sur ces deux esters conduit au lactol. Ce passage du pseudo-ester au lactol par action de la soude a été aussi signalé par Boothe (*18*)



3° – Action du chlorhydrate d'hydroxylamine.

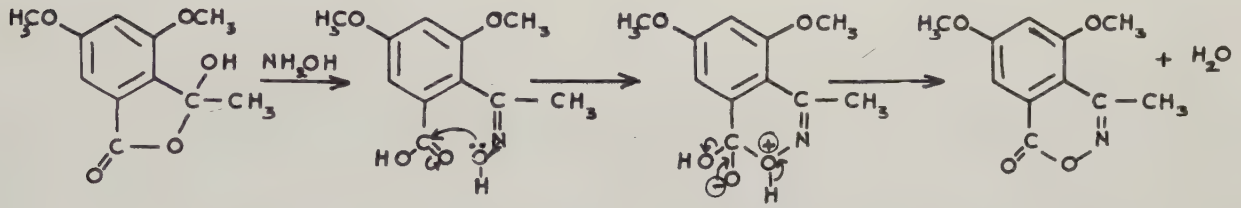
L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le lactol ou ses esters en milieu alcalin conduit rapidement à un produit blanc, pailleté, qui jaunit à la lumière et de formule $C_{13}H_{13}O_6N$.

A cette formule correspondrait une anhydroxime résultant de la déshydratation entre la fonction oxime et la fonction acide aromatique déjà décrite dans la littérature pour l'acide o.formylbenzoïque ou l'acide o.acétylbenzoïque par exemple (*27-28*).



Le spectre IR de notre composé présente une bande assez étroite et intense à 3280 cm^{-1} qui pourrait correspondre à un groupement NH.

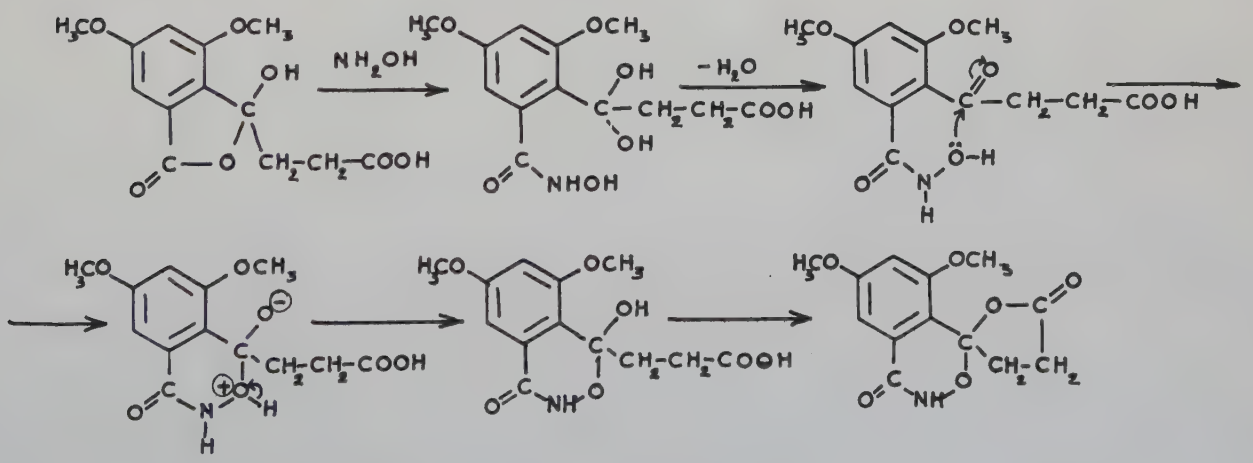
Nous avons d'autre part préparé, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur, l'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide **16**. Nous avons fait réagir le chlorhydrate d'hydroxylamine sur ce lactol et nous avons obtenu l'anhydroxime correspondante,



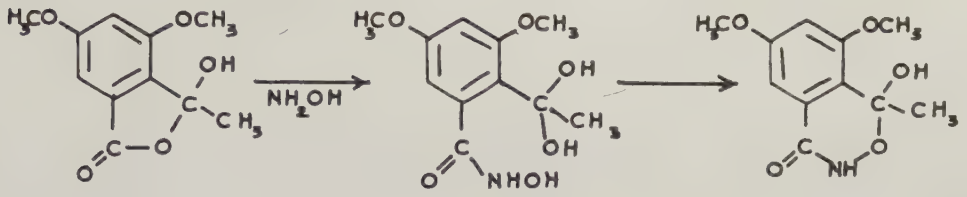
16 **17**

Le spectre IR du composé **17** ne présente pas, lui, de bande d'absorption vers 3300 cm^{-1}, il faut donc penser que celle-ci résulte d'une réaction due à la présence de la fonction acide aliphatique. Plusieurs hypothèses peuvent être émises à ce sujet.

a) Dans une première hypothèse, nous avions pensé que l'hydroxylamine pouvait donner un acide hydroxamique, le γ-lactol pouvant être considéré comme un ester cyclique. Il y aurait alors d'une part, déshydratation entre le groupement hydroxylaminé de l'acide hydroxamique et un hydroxyle porté par le C en ortho et d'autre part, déshydratation entre la fonction acide aliphatique et le 2e hydroxyle.



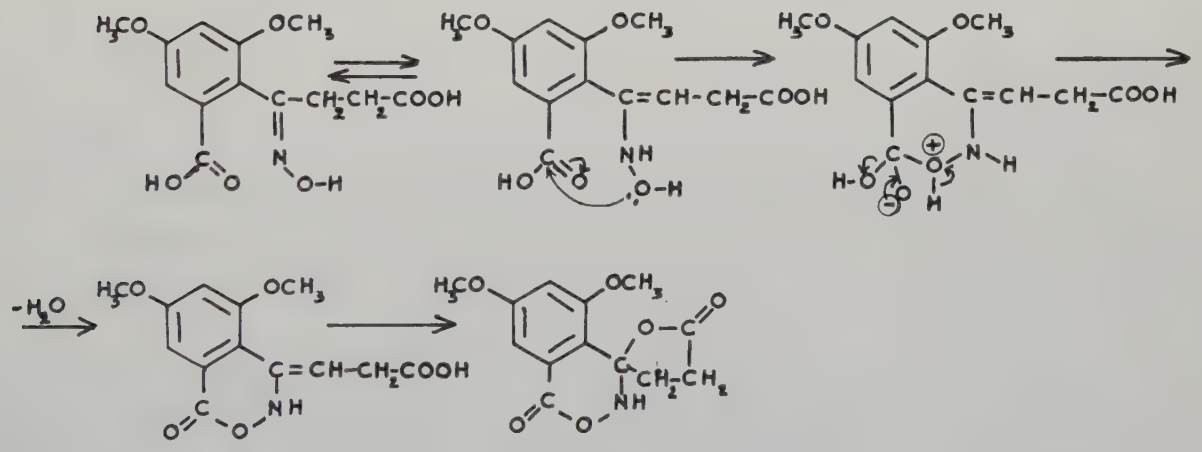
Mais si la réaction avait lieu selon ce mécanisme, il devrait en être de même pour le lactol **16**



16

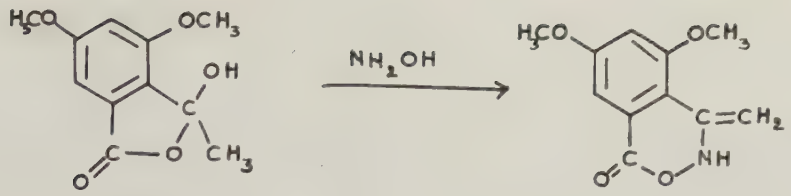
En fait, cette hypothèse ne peut être retenue car l'oxime du lactol **16** a une molécule d'eau de moins et ne présente en IR ni bande NH, ni bande OH.

b) On aurait pu aussi supposer que le composé étudié se faisait selon un autre processus. En effet les oximes présentent un phénomène de tautomérie du type céto-énolique. L'oxime passerait donc sous une forme "énolique" qui subirait une déshydratation entre le groupement hydroxylaminé et la fonction acide aromatique donnant ainsi un composé acide β, γ-éthylénique qui se cycliserait en γ-lactone.

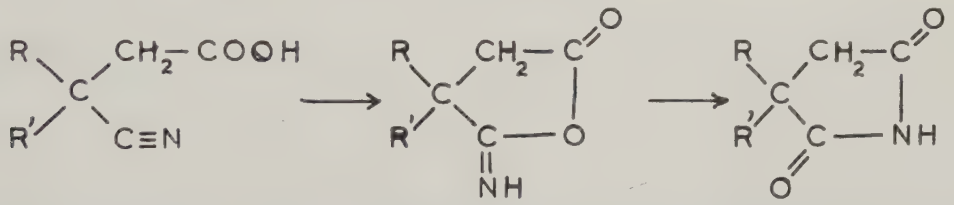


18

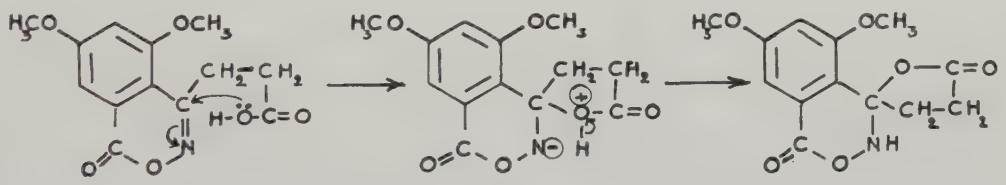
Cette hypothèse ne peut pas être retenue plus que la première car le lactol **16** donnerait alors un composé qui, en IR, présenterait une liaison éthylénique vers 1650 cm^{-1} et une bande NH. Ces deux bandes sont absentes dans le spectre IR.



c) Dans une troisième hypothèse nous avons alors pensé qu'il se formait tout d'abord le composé **15** qui, par un phénomène de tautomérie analogue à celui décrit dans le cas d'acides β-cyanocarboxyliques (*29*),

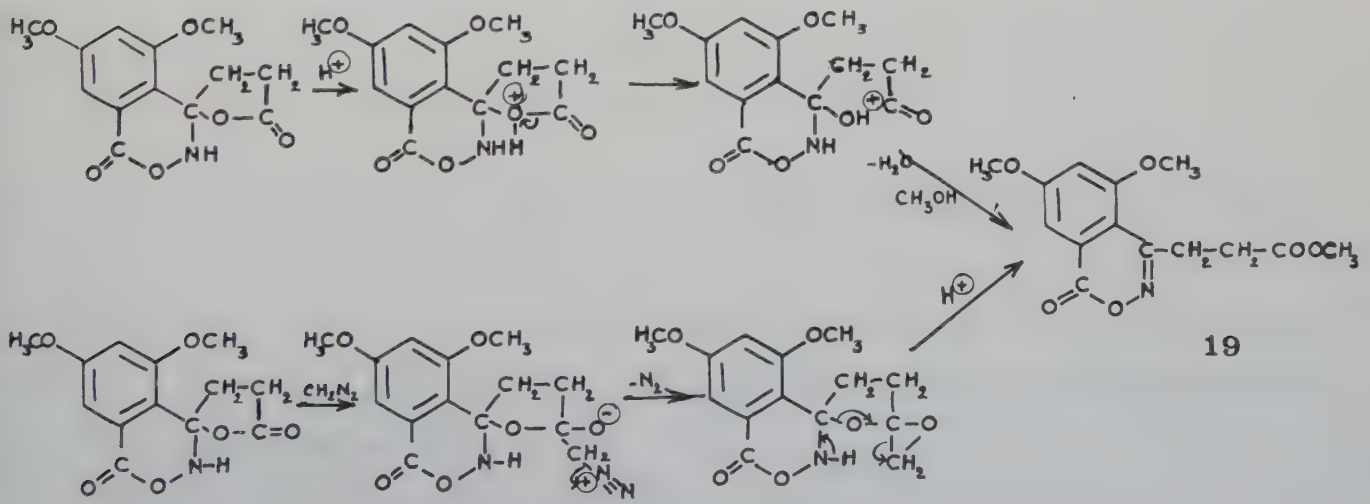


conduirait au composé **18** .



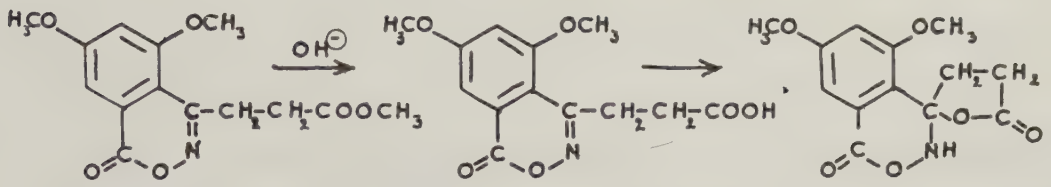
18

L'estérification du composé **18** par l'alcool méthylique en milieu acide ou par le diazométhane conduit au même ester aliphatique **19** comme le montrent le singulet à 3,64 . 10^{-6} du spectre de R M N et la disparition en I R de la bande à 3280 cm^{-1}.



19

L'action de la soude sur l'ester **19** ramène au composé **18** .



19 **15** **18**

L'étude IR semble confirmer la structure **18** proposée. Le spectre IR présente dans la région 1600-1800 cm^{-1} deux bandes à 1710 et 1750 cm^{-1} qui correspondent respectivement à l'hétérocycle accollé au noyau et au cycle γ-lactone saturée.

En effet, Le Guyader (*30*) par déshydratation de l'acide o.hydroxylamino benzoïque obtient la benzisoxazolone dont le carbonyle absorbe comme les γ-lactones α, β-insaturées et le groupement NH à 3257 cm^{-1}

(dans le benzène).

Dans le cas présent, nous avons un composé possédant un cycle analogue à une δ- lactone α, β-insaturée qui absorbe entre 1717 et 1730 cm^{-1} ce qui est très proche de la valeur observée.

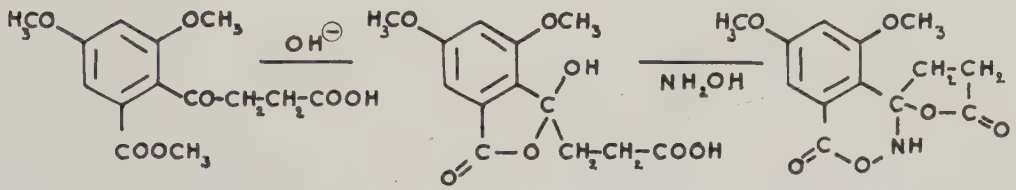
D'autre part, le composé **17** présente une bande d'absorption à 1720 cm^{-1} correspondant au carbonyle du cycle oxo-benzoxazine. Le composé **19** ne présente qu'une bande à 1730 cm^{-1} correspondant aux carbonyles du cycle oxo-benzoxazine et de l'ester aliphatique (les 2 bandes étant confondues).

Ces réactions d'estérification et d'hydrolyse permettent donc d'éliminer complètement notre 1e hypothèse.

Nous avons cherché à isoler l'intermédiaire **15** en réalisant l'hydrolyse de l'ester **19** dans des conditions très douces, à basse température, mais nous aboutissons toujours au composé cyclique.

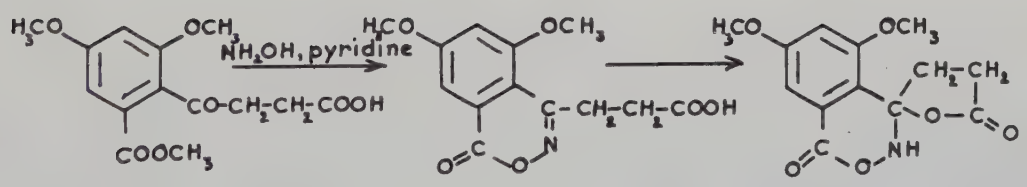
De même l'hydroxylamine est sans action sur le lactol soit à froid, soit au bain-marie à 40 °. Si on augmente légèrement le chauffage on obtient directement le composé **18**. Il faut donc supposer que cet intermédiaire est très instable et se cyclise aussitôt.

L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu basique sur l'ester acide **11** conduit aussi au composé **18**. D'ailleurs, l'action de la soude sur cet ester acide donne le lactol **7**.



11 **7** **18**

Dans l'alcool méthylique en présence de pyridine, l'hydroxylamine, avec l'ester acide **11**, donne toujours le composé **18**. Il y a donc élimination d'une molécule d'alcool entre l'oxime et la fonction ester pour former le cycle oxo-benzoxazine, réaction signalée pour des esters β-aldéhydiques (*31*).



18

Nous présentons les spectres IR de l'oxime succinique **18** et de son ester **19** p. 31 (Fig.5 - 6).

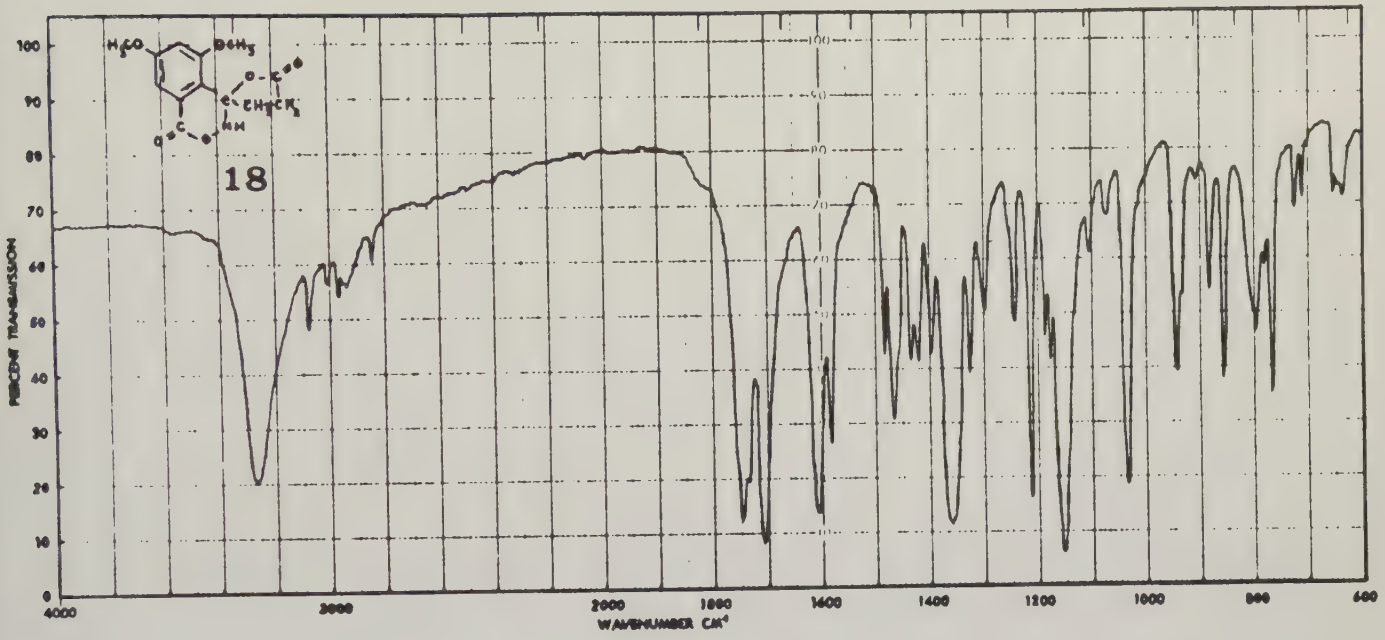

18
PERCENT TRANSMISSION
WAVENUMBER CM⁻¹

Fig. 5

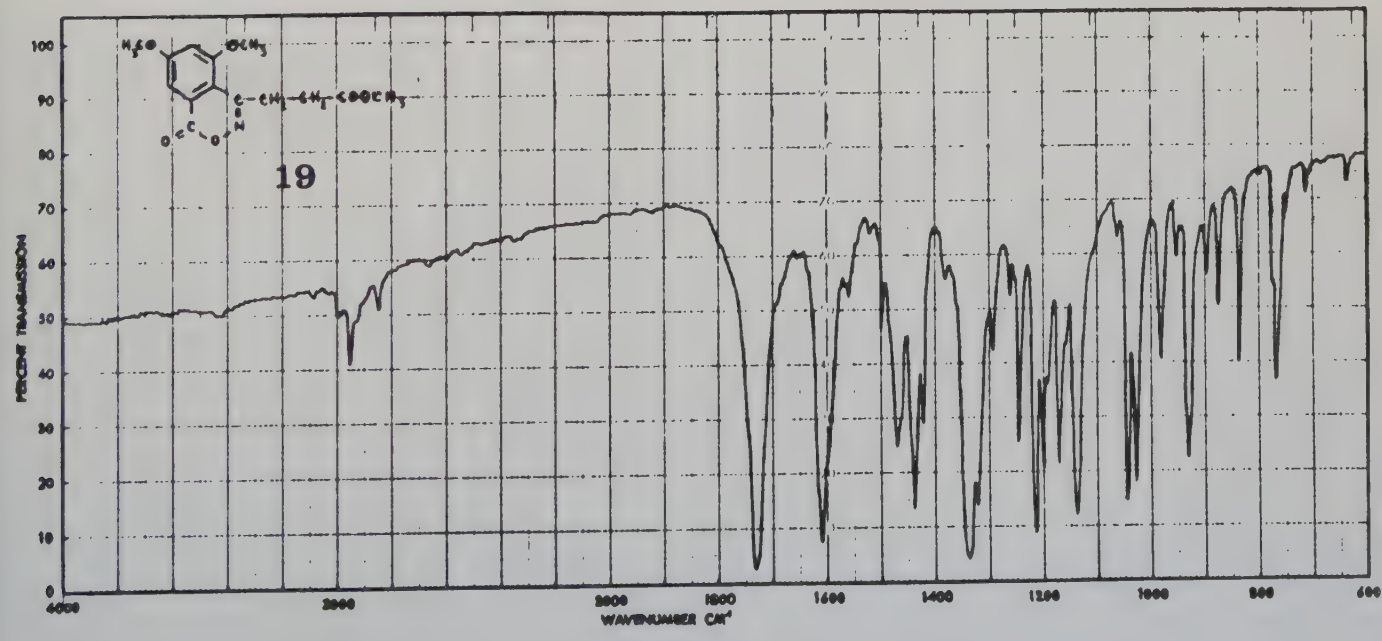

19
PERCENT TRANSMISSION
WAVENUMBER CM⁻¹

Fig. 6

Pour des raisons de présentation, les tableaux 16 et 17 concernant les rendements, les résultats d'analyse et l'étude spectrale de toutes les γ-spirodilactones préparées au cours de ce travail ont été placés à la fin de la 3e partie, p. 126 et 127.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Obtention de la γ-spirodilactone **6**, du lactol **7**, et de leurs dérivés.

L'acide diméthoxy-3,5 benzoïque est préparé par méthylation de l'acide dihydroxy-3,5 benzoïque selon la méthode proposée par Brockmann (*32*).

Le produit purifié par cristallisation dans le toluène avec traitement au noir, se présente en aiguilles blanches F : 183° Litt. 185° Rdt : 82,3 %.

A - γ - *spirodilactone* **6**

Les rendements en γ-spirodilactone des différentes réactions sont donnés dans le tableau **16** (p.126).

De même les résultats d'analyse et l'étude spectrale sont réunis dans le tableau 17 (p.127).

a) Dans le chlorure de méthylène.

A une suspension de 20 g (0,2 mole) d'anhydride succinique et de 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène bien sec et fraîchement distillé, on ajoute par petites fractions 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque. On porte à reflux 3 h ; la réaction est assez vive. On détruit le mélange réactionnel par 50 cm^3 d'HCl concentré et glacé. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans l'alcool. On isole ainsi 20,5 g de γ-spirodilactone **6** F : 184°.

b) - Dans le nitrobenzène.

1 - A partir de l'acide diméthoxy- 3,5 benzoïque.

A 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 10 g (0,1 mole) d'anhydride succinique en suspension dans 100 cm^3 de nitrobenzène, on ajoute par petites fractions, sous agitation, à température ambiante 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Après **2** jours à température ambiante, le complexe réactionnel est détruit par 40 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré et glacé.

Le nitrobenzène est éliminé par entraînement à la vapeur. On décante à chaud et recueille ainsi 19 g d'un produit goudronneux marron. Ce goudron est traité à froid par l'acétone.

La solution acétonique est traitée au noir puis complètement évaporée. Le résidu est repris par le benzène à chaud et la solution benzénique chromatographiée sur polyamide technique.

On obtient ainsi une solution benzénique jaune pâle qui, traitée à nouveau au noir, laisse déposer 1,3 g de cristaux blancs F : 184°.

Le traitement du goudron par l'acétone a laissé un produit jaune insoluble qui est lavé abondamment à l'acétone et que nous étudierons ultérieurement en tant que dérivé de l'anthraquinone.

2 – A partir du diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle .

Sous agitation, on ajoute par petites fractions et à température ambiante 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium à un mélange de 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et de 10 g (0,1 mole) d'anhydride succinique en suspension dans 100 cm^3 de nitrobenzène.

On laisse un jour à température ambiante, après quoi le complexe réactionnel est détruit par 40 cm^3 d'HCl concentré et glacé puis le nitrobenzène entraîné à la vapeur.

On décante la solution aqueuse acide qui laisse déposer des cristaux blancs de lactol **7** que nous étudierons ultérieurement.

La décantation permet d'isoler un produit huileux qu'on refroidit et traite à l'éther. Ce produit huileux est constitué de l'ester de départ et de γ-spirodilactone **6**. L'ester est soluble dans l'éther alors que la γ-spirodilactone y est insoluble. On recueille ainsi 5 g de cette dernière pratiquement pure. F : 184°.

c) – Lactonisation du lactol **7**

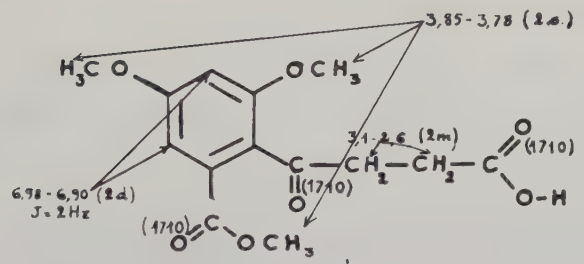
12 g de lactol **7**, 12 g d'acétate de sodium et 18 cm^3 d'anhydride acétique sont chauffés doucement à reflux pendant 45 minutes. On verse dans l'eau et purifie

le précipité obtenu par cristallisation dans l'alcool à 96°. On obtient ainsi 6,5 g de γ-spirodilactone **6** F : 184°

B – *Acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique* **11**

A une suspension de 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et 20 g (0,2 mole) d'anhydride succinique dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène sec, on ajoute par petites fractions 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium. On porte à reflux pendant 3 h 1/2, détruit le mélange réactionnel par 50 cm^3 d'HCl concentré glacé, agite et décante. La couche aqueuse est extraite à l'éther et les solutions éthérées, réunies à la couche de chlorure de méthylène, sont extraites par une solution de bicarbonate à 5 %. Par acidification de la solution alcaline, un précipité blanc est obtenu qui, par recristallisation dans le toluène avec traitement au noir, donne 13 g d'ester acide F : 120° Rdt : 43,9 %

Analyse : $C_{14}H_{16}O_7$ Calc. % C. 56,75 H. 5,40
Tr. 56,93 5,38



Le spectre de R M N a été réalisé dans l'acétone deutériée

Spectre U V (MeOH) λmax : 306 nm ε : 4768
λmax : 240 nm (inf.).

C – *Acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique* **7**

(Les résultats d'analyse et l'étude spectrale sont rassemblés dans le tableau 4 (p. 40)).

a) La solution aqueuse acide décantée (I – A – b–2) laisse déposer par refroidissement 15,5 g d'aiguilles blanches qui sont purifiées par cristallisation dans l'acétate d'éthyle et traitement au noir. F : 164° Rdt : 46 %.

b) 1 g de γ-spirodilactone **7** est mis une nuit à température ambiante dans 30 cm^3 de soude à 10 %. On filtre la partie qui ne s'est pas dissoute au bout de ce temps et acidifie la solution alcaline : on obtient un précipité blanc qui est le lactol **7**.

D - *β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) propionate de méthyle* **10**

Les résultats d'analyse et l'étude spectrale sont rassemblés dans le tableau 4 (p.40).

a) L'on dissout 1 g de γ-spirodilactone **6** dans 40 cm^3 d'alcool méthylique en présence de 2 cm^3 d'acide sulfurique concentré et maintient la solution à reflux pendant 8 h. Le mélange réactionnel est versé dans 500 cm^3 d'eau. Un produit blanc précipite. On l'essore, le sèche et le purifie par cristallisation dans l'alcool à 96° avec traitement au noir. On obtient ainsi 600 mg de cristaux blancs nacrés
F : 128° Rdt 51 %.

b) Une solution d'1 g du lactol **7** dans 50 cm^3 d'alcool méthylique et 2 cm^3 d'H_2SO_4 concentré est portée à reflux 6 h. On refroidit, verse dans 500 cm^3 d'eau et isole par filtration un précipité blanc qui, recristallisé dans l'éthanol avec traitement au noir, donne 700 mg de cristaux blancs nacrés. F : 128 °
Rdt : 63,6 %

c) Une solution de 2 g d'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique **11** dans 80 cm^3 de méthanol et 4 cm^3 d'acide sulfurique concentré est portée à reflux 12 h. On verse le mélange réactionnel dans 500 cm^3 d'eau, laisse reposer toute la nuit et recristallise dans l'alcool le précipité blanc obtenu .
F : 128 °.

E - *Acide β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique* **13**

A 2 g de γ-spirodilactone **6** dans 20 cm^3 de benzène anhydre, on ajoute 4 g de chlorure d'aluminium sous agitation et on laisse à température ambiante une nuit. Le complexe réactionnel est détruit par 4 cm^3 d'HCl concentré. On distille le benzène en excès, refroidit la solution et obtient 2,5 g d'un produit blanc qui est purifié par cristallisation dans le benzène et traitement au noir. On recueille ainsi 2 g d'aiguilles blanches qui fondent à 164 °.

Pour les résultats d'analyses et l'étude spectrale concernant ce dérivé, se raporter au tableau **4** (p. 40).

F - *β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionate de méthyle* **14**

On porte à reflux une solution d' 1 g d'acide β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique **13**, 0,4 g de potasse et 2,8 g d'iodure de méthyle dans 50 cm^3 de

méthanol. Après 8 h de reflux, on ajoute 0,3 g de potasse et 2,5 g d'iodure de méthyle, et poursuit le reflux 16 h.

On concentre la solution et verse le mélange réactionnel dans 100 cm^3 d'eau. Un précipité blanc est alors recueilli et recristallisé dans l'alcool à 96° avec traitement au noir. On recueille ainsi 0,6 g d'ester qui fond à 131 °. Rdt : 58 %

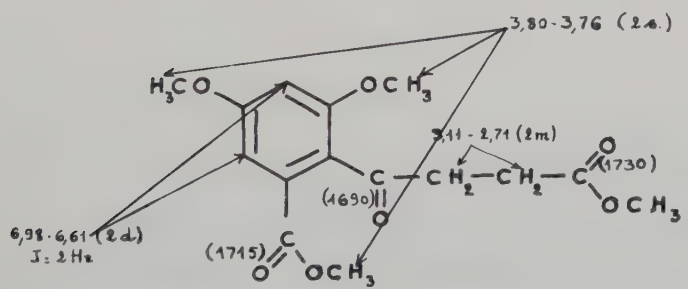
Les résultats concernant ce dérivé sont rassemblés dans le tableau 4 (p.40).

G - β-(*diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl*) *propionate de méthyle* **8**

A 2 g de lactol **7** dans 30 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution éthérée de diazométhane jusqu'à léger excès (vérifié par un test avec l'acide acétique cristallisable). On concentre la solution au bain-marie et finit d'évaporer les solvants sous vide. Le résidu est repris par le méthanol. La solution alcoolique est traitée au noir, filtrée et versée dans 500 cm^3 d'eau. Le précipité blanc qui se forme est recueilli et recristallisé dans un mélange méthanol-eau (1/1) avec traitement au noir. On obtient 1,2 g de paillettes blanches qui fondent à 63 °. Rdt : 54 %

Analyse : $C_{15}H_{18}O_7$ Calc. % C. 58,07 H. 5,80
Tr. 57,86 5,86

Le spectre de R M N est réalisé dans le chloroforme deutérié.



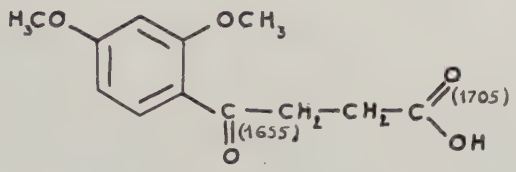
Spectre U V (MeOH) λmax : 306 nm ε : 5 283.

H - *Décarboxylation du lactol* **7** : *Acide* β-*(diméthoxy-2,4 benzoyl) propionique* **1**

2 g de lactol, 20 cm^3 de quinoléine fraichement distillée et sèche, 1 g de cuivre en poudre sont chauffés à 225° pendant 1 h. On filtre et acidifie par l'acide

chlorhydrique. La solution obtenue est extraite plusieurs fois à l'éther. La solution éthérée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est traitée au noir, et l'éther chassé. Le résidu est traité par l'eau chaude. Par refroidissement, on obtient un précipité blanc qui, purifié par cristallisation dans HCl dilué, donne des cristaux qui fondent à 144°. Litt : 146°.

Analyse : $C_{12}H_{14}O_5$ Calc. % C. 60,50 H. 5,87
Tr. 60,43 5,71.



I - *Oxime* **17** *du lactol* **16**.

1,25 g de chlorhydrate d'hydroxylamine sont dissous dans 7,5 cm^3 d'eau et 5 cm^3 de soude à 10 %. On ajoute 0,5 g de lactol **16** et de l'éthanol jusqu'à dissolution. On chauffe au bain-marie 15 mn. On obtient des aiguilles blanches qui sont recristallisées dans l'éthanol avec traitement au noir F : 196° . Rdt. 66 %.

Les résultats d'analyse et l'étude spectrale sont rassemblés dans le tableau 5 (p. 40).

J - *Oxime* **18** *du lactol* **7**

a) Dans des conditions identiques à celles de la préparation de l'oxime **17** précédente mais en chauffant 1/2 h, on isole des paillettes blanches nacrées qui fondent à 252° avec décomposition.

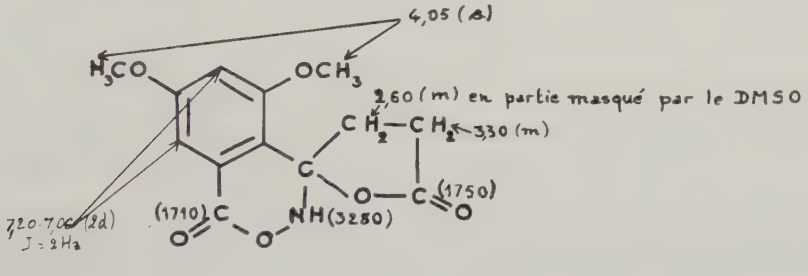
b) 1 g d'ester acide **11** est ajouté à une solution de 2,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 15 cm^3 d'eau et 7,5 cm^3 de soude à 10 %. On porte à reflux 30 mn. Il se forme un précipité qui, après recristallisation dans l'alcool, donne 0,5 g d'oxime **18** . F : 252° (décomp.) Rdt. 55,5 %.

c) Une solution de 2,75 g d'ester acide **11**, 2,75 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 15 cm^3 de pyridine sèche et 15 cm^3 de méthanol est chauffée à reflux

pendant 1 h. Un précipité blanc est obtenu qui, après recristallisation dans l'alcool donne 1,6 g d'oxime **18** F : 252° (décomp.) Rdt : 59,6 %.

Analyse : $C_{13}H_{13}O_6N$	Calc. %	C. 55,91	H. 4,69	N. 5,01
	Tr.	56,04	4,80	5,24

Le spectre de R M N est réalisé dans la pyridine et le D M S O deutérié. Nous avons porté sur la structure les déplacements chimiques observés dans le D M S O deutérié. Le proton lié à l'azote n'est pas visible, il doit y avoir des échanges avec le solvant. Dans la pyridine il y a un proton à 10,06 . 10^{-6} et les deux massifs des deux méthylènes apparaissent à 2,98 et 3,58 . 10^{-6} .



Spectre U V (CH_3CN)	λ max	340 nm	ε :	4860
	"	320 "	" :	5090
	"	274 "	" :	8330
	"	230 "	" :	22850

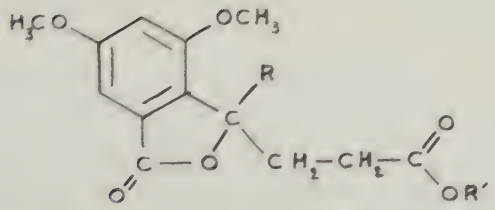
K – *Ester* **19** *de l'oxime* **18**

Les résultats d'analyse et l'étude spectrale sont réunis dans le tableau **5** (p. 40).

a) Une solution de 0,5 g d'oxime dans 40 cm^3 de méthanol et 2 cm^3 d'H_2SO_4 concentré est portée à reflux une nuit. On verse la solution alcoolique chaude dans 500 cm^3 d'eau, le produit blanc qui précipite est recristallisé dans l'éthanol avec traitement au noir. On obtient 0,3 d'aiguilles blanches qui fondent à 142°. Rdt : 54 %.

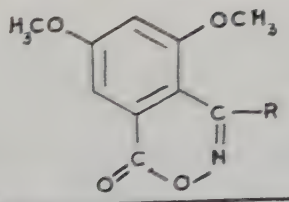
b) A 4 g d'oxime en suspension dans le méthanol, on ajoute une solution éthérée de diazométhane en très large excès. On réduit le volume de moitié au bain-marie et l'on finit de chasser les solvants sous vide. Le résidu repris par le méthanol donne un produit blanc que l'on filtre (3 g). Il s'agit de l'ester **19** qui fond à 142°. Rdt : 68 %.

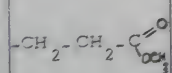
Tableau 4



Numéros	R	R'	F°	Rdt %	Analyse					UV (MeOH)	
					Formule	Calc. %		Tr. %		λ max (nm)	ε
						C	H	C	H		
7	–OH	–H	164°	46	$C_{13}H_{14}O_7$	55,31	4,97	55,59	4,86	250 306	4056 3490
10	$-OCH_3$	$-CH_3$	128°	Ca 51 Da 63,6	$C_{15}H_{18}O_7$	58,07	5,80	58,23	5,74	252 306	4013 3784
13		–H	164°	77	$C_{19}H_{18}O_6$	66,66	5,25	66,88	5,24	248 308	3656 3750
14		$-CH_3$	131°	58	$C_{20}H_{20}O_6$	67,40	5,61	67,28	5,75		

Tableau 5



Numéros	R	F°	Rdt %	Analyse						IR (KBr)	UV (MeOH)	
				Formule	Calc. %			Tr. %			νC=O (cm^{-1})	λ max (nm)	ε
					C	H	N	C	H	N			
17	$-CH_3$	196°	66	$C_{11}H_{11}O_4N$	59,72	4,98	6,33	59,72	5,03	6,38	cycle : 1720	340 320 268 (inf) 248 (inf) 230	5416 5725 9166 21665
19		142°	68	$C_{14}H_{15}O_6N$	57,33	5,12	4,77	57,51	5,24	4,86	cycle, ester : 1730	332 320 270 (inf) 248 (inf) 230 206	7050 7050 11147 26393 12790

II – Obtention de l'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone et de ses dérivés

Les résultats d'analyses et IR sont rassemblés dans le tableau 6 (p.42).

A – *Hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone* **12** *a* .

Le produit jaune insoluble dans l'acétone lors du traitement du goudron obtenu selon I-A-b-1, est recristallisé dans le benzène F : 224° Litt : 225°, Rdt : 8,1 %.

B – *Tétraméthoxy-1,3,5,7 anthraquinone* **12** *b* .

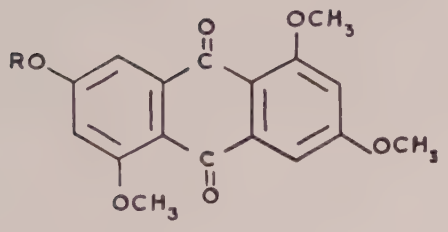
0,5 g d'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone sont ajoutés à une solution de 15 g de carbonate de potassium anhydre dans 20 cm^3 d'acétone anhydre, sous agitation.

On ajoute ensuite 2 cm^3 de sulfate de méthyle et on porte 10 h à reflux. On verse le mélange dans l'eau, le précipité jaune alors obtenu est purifié par recristallisation dans l'acide acétique. On obtient une poudre jaune qui fond à 293°, Litt : 294°.

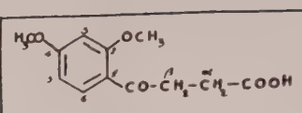
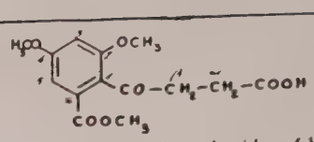
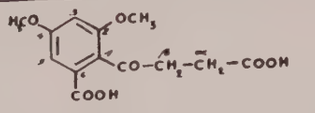
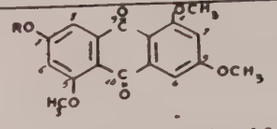
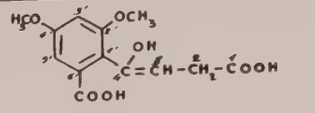
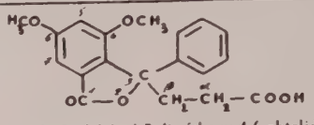
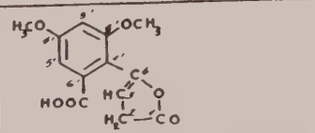
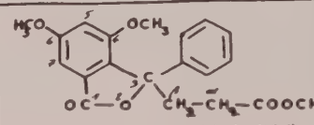
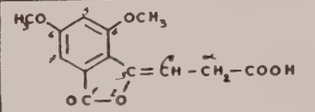
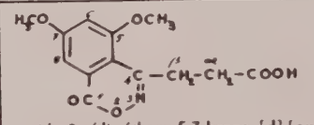
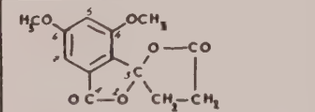
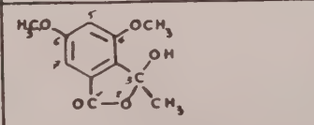
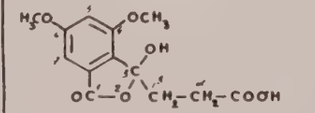
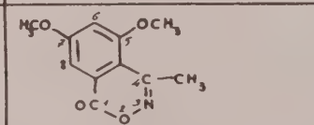
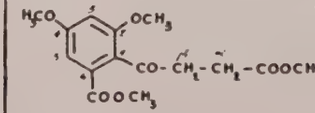
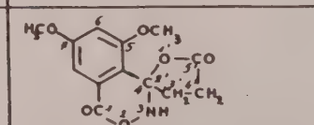
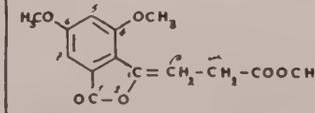
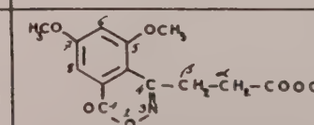
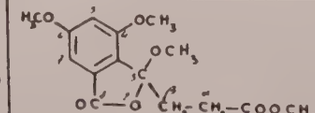
C – *Acétoxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone* **12** *c* .

Une suspension de 500 mg d'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone dans 18 cm^3 d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant environ 30 mn. On élimine par filtration à chaud le produit de départ qui n'a pas réagi. Le filtrat refroidi, versé dans l'eau, laisse déposer un précipité jaune qui est purifié par cristallisation dans l'acide acétique. F : 220°. Litt : 220°.

Tableau 6



R	F°		Analyse					Spectres IR (KBr) (cm^{-1})
	Trouvé	Littérature	Formule	Calculée % C	Calculée % H	Trouvée % C	Trouvée % H	
- H	224	225	$C_{17}H_{14}O_6$	64,98	4,45	64,85	4,35	$\nu_{C=O}$: 1655 ν_{OH} : 3500
- CH_3	293	294	$C_{18}H_{16}O_6$	65,86	4,87	66,07	4,96	$\nu_{C=O}$: 1650
- $COCH_3$	220	220	$C_{19}H_{16}O_7$	64,04	4,49	64,11	4,31	$\nu_{C=O}$ (cétone) 1660 $\nu_{C=O}$ (acétate) 1760

1	 acide β - (diméthoxy-2,4 benzoyl) propionique	11	 acide β - (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique
2	 acide β - (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) propionique	12 a b c	 a ; R H hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone b ; R CH_3 tétraméthoxy-1,3,5,7 anthraquinone c ; R $COCH_3$ acétoxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone
3	 acide (diméthoxy-2,4 carboxy-6 phényl)-4 hydroxy-4 butène-3 oique	13	 acide β - (phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique
4	 (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl)-4 butène-3 olide	14	 β - (phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionate de méthyle
5	 acide β - (diméthoxy-4,6 phtalidylidène) propionique	15	 acide β - (diméthoxy-5,7 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) propionique
6	 γ - spirodilactone de l'acide β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique.	16	 hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide
7	 acide β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique	17	 diméthoxy-5,7 méthyl-4 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1
8	 β - (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionate de méthyle	18	 (dihydro-3,4 diméthoxy-5,7 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1)-4 spiro-2'- (tétrahydrofurannone-5')
9	 β-(diméthoxy-4,6 phtalidylidène) propionate de méthyle	19	 β - (diméthoxy-5,7 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) propionate de méthyle
10	 β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) propionate de méthyle		

Deuxième Partie

—

CONDENSATIONS DE L'ANHYDRIDE PHTALIQUE

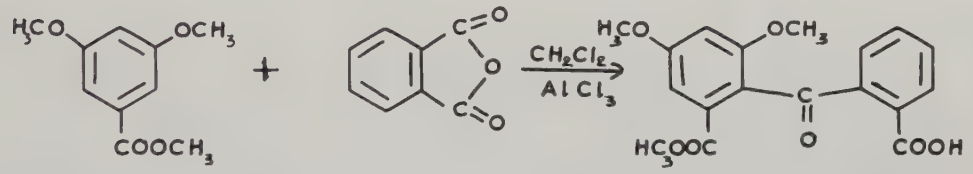
—

CHAPITRE I

DANS LE CHLORURE DE METHYLENE ET LE SULFURE DE CARBONE.

Obtention de l'acide o.(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque **20**.

Dans le chlorure de méthylène la condensation de l'anhydride phtalique avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque, ne semble pas avoir lieu. Par contre, avec son ester on aboutit à l'acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque **20**

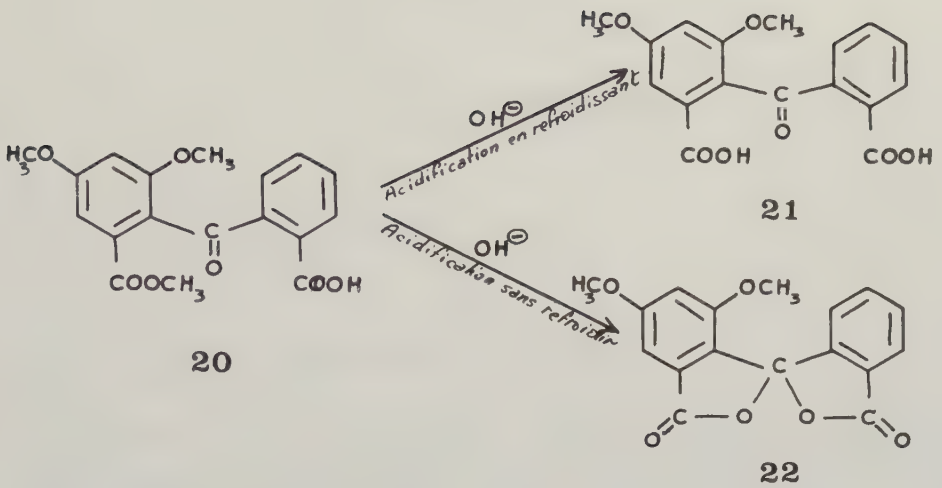


20

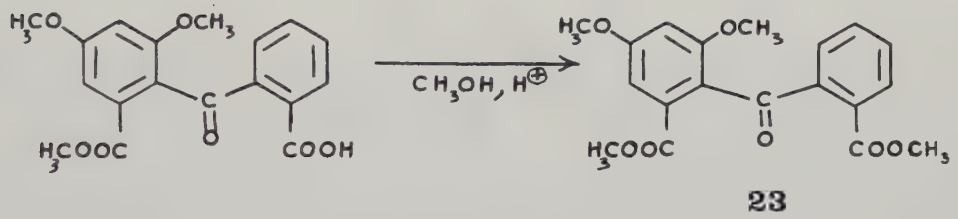
La saponification par la soude diluée de cet ester acide **20** conduit à l'acide o. (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque **21** qui se lactonise très facilement en γ-spirodilactone **22**.

Le spectre IR de cette dernière, tout comme celui de la γ-spirodilactone obtenue en série succinique, présente, dans le domaine d'absorption des carbonyles, une seule bande très intense à 1785 cm^{-1}. On n'observe pas de bande acide vers 1700 cm^{-1}.

Si la saponification effectuée, on ne prend pas de précautions lors de l'acidification de la solution alcaline, il y a échauffement : on obtient directement la γ-spirodilactone sans pouvoir isoler le diacide **21** intermédiaire



L'action de l'alcool méthylique en milieu acide sur le monoester **20** conduit au diester normal **23**,



et non au pseudo ester comme dans le cas de l'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique **11** en série succinique.

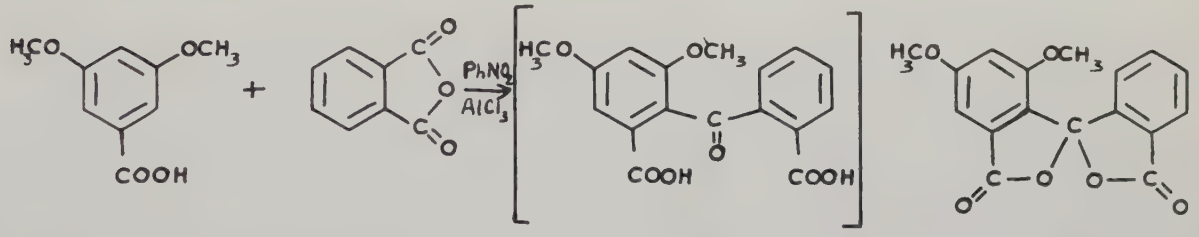
Dans le sulfure de carbone le rendement en ester acide **20** est beaucoup plus faible que dans le chlorure de méthylène.

CHAPITRE II

DANS LE NITROBENZENE

Obtention de la γ-spirodilactone **22**

L'action de l'anhydride phtalique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ou son ester méthylé dans le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium conduit à un composé unique, blanc, qui fond à 197 ° et de formule $C_{17}H_{12}O_6$. Ce composé est identique à celui obtenu par saponification sans refroidissement de l'ester acide **20**.

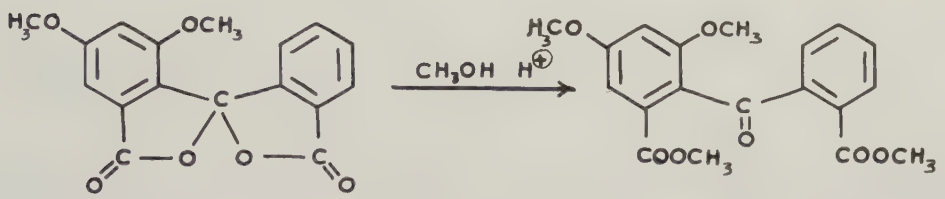


21 **22**

Nous avons dit que le spectre IR de la γ-spirodilactone **22** présente une bande unique et intense à 1785 cm^{-1}, or le phtalide absorbe habituellement vers 1750 cm^{-1}. Donc la bande à 1785 cm^{-1}, correspondant à la vibration des carbonyles des cycles phtalides, est assez élevée mais Brüghel a montré en 1956 (*33*) que des substituants électronégatifs en γ des γ-lactones insaturées, augmentent la fréquence d'absorption. Ainsi un groupement ester fait passer la fréquence d'absorption du carbonyle d'une γ-lactone insaturée de 1750 à 1787 cm^{-1} et un cycle lactone peut être assimilé à un ester cyclique.

Le spectre U V de cette γ-spirodilactone réalisé dans le méthanol présente une inflexion assez nette à 252-254 nm et un maximum à 308 nm comme dans le cas de la γ-spirodilactone obtenue en série succinique.

L'action de l'alcool méthylique en présence d'H_2SO_4 conduit au diester cétonique **23**: l'o. (diméthoxy-2, 4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoate de méthyle.



23

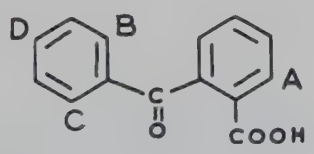
En effet nous n'avons pas ici de pseudo-ester comme en série succinique mais l'ester normal comme le confirment les spectres IR et de RMN.

Le spectre IR présente des bandes d'absorption à 1670 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$ cétonique) et 1725 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$ ester aromatique), mais aucune bande phtalide vers 1765 cm^{-1} comme dans le cas du β. (triméthoxy -3, 4, 6 phtalidyl) propionate de méthyle **10**.

Dans les spectres de RMN de la γ-spirodilactone et de son ester réalisés dans le chloroforme deutérié, les deux méthoxyles aromatiques n'apparaissent plus sous forme d'un singulet unique comme en série succinique mais de deux singulets. En série succinique les 2 méthoxyles apparaissent vers $3,85 . 10^{-6}$ alors qu'en série phtalique, ils apparaissent à 3,90 et $3,58 . 10^{-6}$. On peut donc en déduire que le 2e cycle benzénique blinde le méthoxyle le plus proche de lui, c'est-à-dire le méthoxyle en position 4.

La nature des méthoxyles des fonctions esters ne fait aucun doute car ils ont des déplacements chimiques nettement supérieurs à $3 . 10^{-6}$, déplacement chimique du méthoxyle fixé sur le C 3 du cycle phtalide de l'ester **10**.

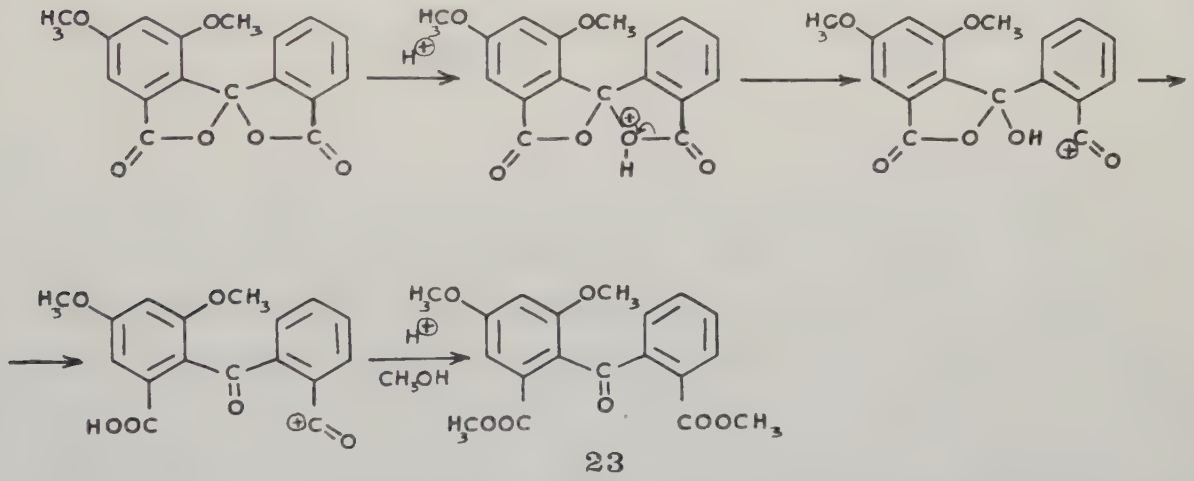
Nous retrouvons ici les conclusions de Newman et Muth tirées de l'étude réalisée en 1951 (*34*) sur les esters normaux et les pseudo-esters des acides o. benzoyl benzoïques substitués. Ces auteurs ont étudié l'influence des groupements méthyles sur la nature de l'ester de l'acide o. benzoyl benzoïque substitué.



Ils n'ont obtenu le pseudo-ester que dans les cas où l'acide possédait un groupement méthyle en position A. Dans le cas de groupements méthyles en position B et D, ou B, C et D, seul l'ester normal était obtenu.

Dans le cas présent, nous avons des substituants en positions B, C et D et nous obtenons l'ester normal **23**.

Le fait d'avoir deux cycles phtalides spiranniques semble donc les rendre moins stables car nous les ouvrons facilement. On peut aussi penser que la conjugaison du carbonyle cétonique avec un deuxième noyau aromatique stabilise la forme ouverte.

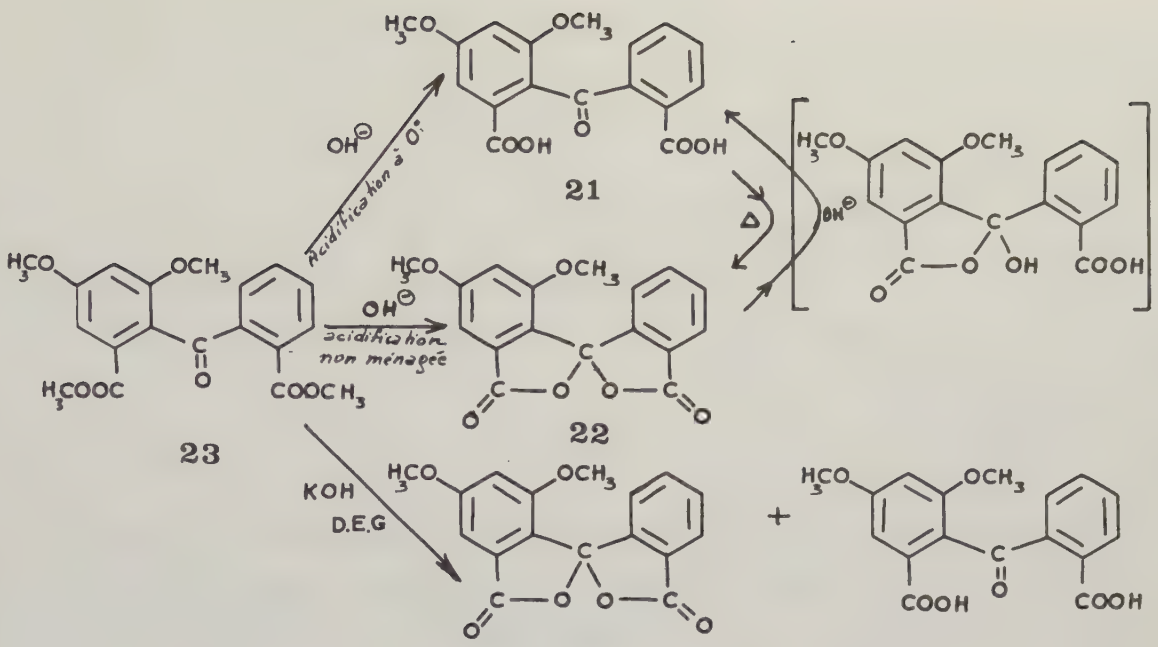


23

Tout comme pour l'ester acide **20** la saponification du diester **23** par la soude diluée conduit à l'acide o.(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque **21** qui se lactonise très facilement en γ-spirodilactone **22**, si on ne prend pas les précautions déjà signalées.

Cette saponification réalisée par la potasse dans le diéthylène glycol conduit à un mélange de γ-spirodilactone, largement prépondérante, et de diacide **21**.

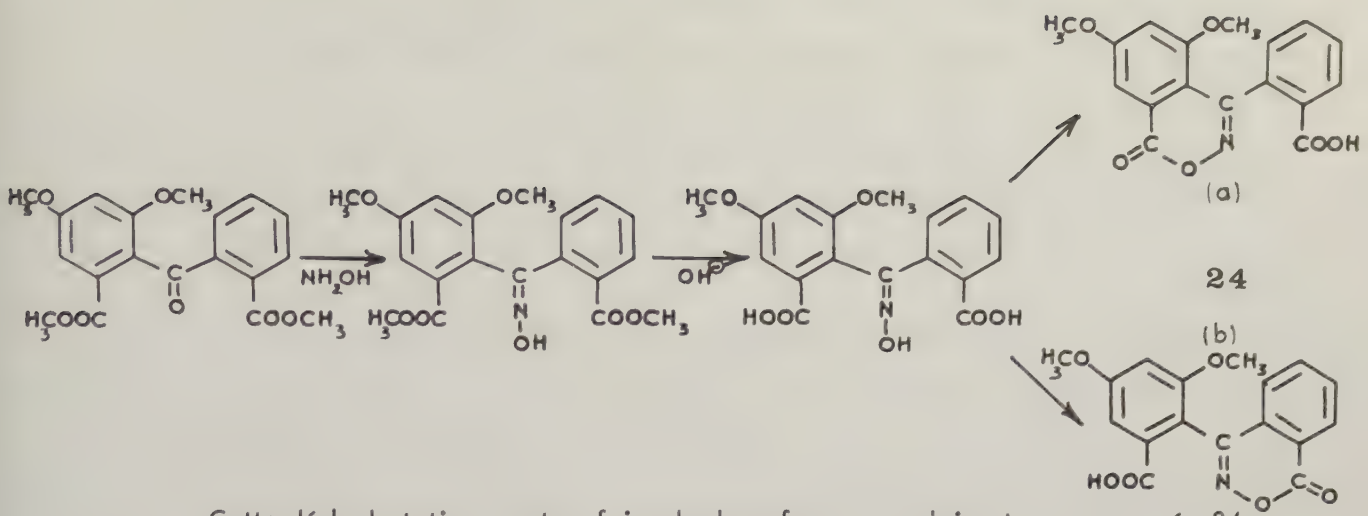
Un simple chauffage du diacide, soit dans l'eau, soit à l'étuve à 100°, conduit à la lactone. Il semble donc que la chaleur fasse passer le diacide sous forme lactol qui se cyclise immédiatement en γ-spirodilactone.



Cette étude nous conduit donc à penser que lors de la condensation de l'anhydride phtalique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le nitrobenzène, il y a selon toute vraisemblance formation du diacide **21** qui, sous l'action de la chaleur dégagée par la réaction, passe à l'état de lactol, lequel se cyclise en γ-spirodilactone.

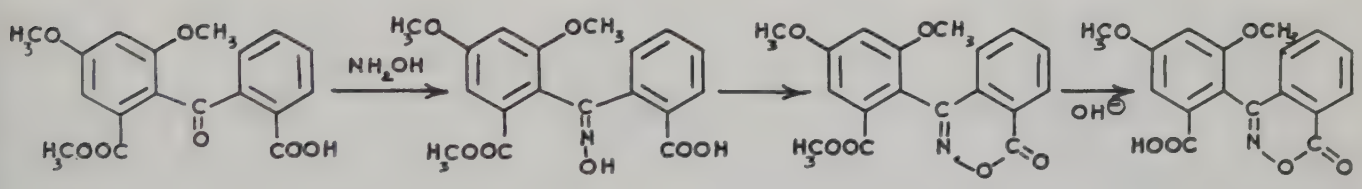
Action de l'hydroxylamine.

L'action de l'hydroxylamine en milieu alcalin sur le diester **23** conduit à un produit blanc, qui jaunit à la lumière, de formule $C_{17}H_{13}O_6N$, formule de l'oxo-benzoxazine correspondante. La réaction se faisant en milieu basique l'ester pourrait être hydrolysé en diacide sur lequel réagirait l'hydroxylamine. En fait la réaction réalisée sur le diacide directement est négative. On peut donc penser que l'hydroxylamine réagirait d'abord avec la fonction cétone puis il y aurait hydrolyse des fonctions esters et cyclisation.



Cette déshydratation peut se faire de deux façons conduisant aux composés 24 a ou b. Pour préciser cette structure nous avons été amenée à faire un certain nombre de réactions avec l'hydroxylamine.

Nous avons préparé l'oxime de l'acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque **20**. Nous avons essayé de préparer cette oxime sans toucher à la fonction ester aromatique, avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu alcoolique en présence de pyridine sèche comme le précisent Lloyd et Horning (*35*). La fonction acide du noyau aromatique méthoxylé étant bloquée, la cyclisation devrait se faire avec la fonction acide libre. Cet ester hydrolysé devrait mener à l'oxo-benzoxazine **24** b.

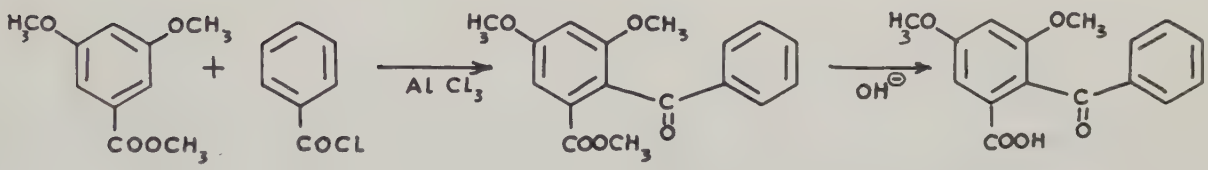


24 b

En fait d'après l'analyse il y a certainement une réaction secondaire de l'hydroxylamine (2 azotes dans la formule brute), et nous allons montrer qu'il faut sans doute attribuer la structure **30** (p.53) à ce composé. Par hydrolyse il conduit à un produit dont les spectres IR et UV sont absolument superposables, à ceux de l'oxime du diester **23**. Le point de fusion, pas très net, en est peu éloigné, et le point de fusion de mélange n'est pas abaissé.

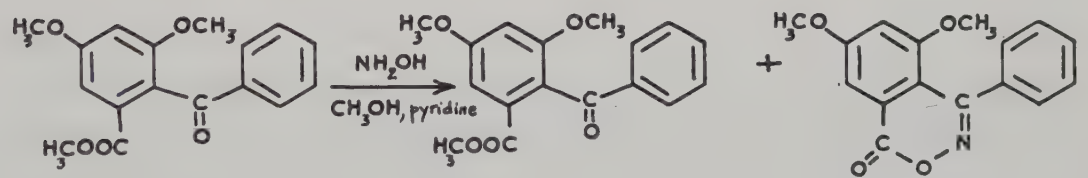
Nous avions pensé d'abord qu'une deuxième molécule d'hydroxylamine avait aussi réagi avec la fonction ester pour donner un acide hydroxamique, bien que ce type d'acide ne soit généralement pas obtenu dans ces conditions. Pour vérifier ce point nous avons, dans les mêmes conditions, fait un essai avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle, mais sans résultat, cet ester étant récupéré inaltéré en fin de réaction.

La présence d'un carbonyle cétonique en ortho étant peut-être nécessaire à la réaction, on a préparé le benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle **25** par action du chlorure de benzoyle sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle.



25 **26**

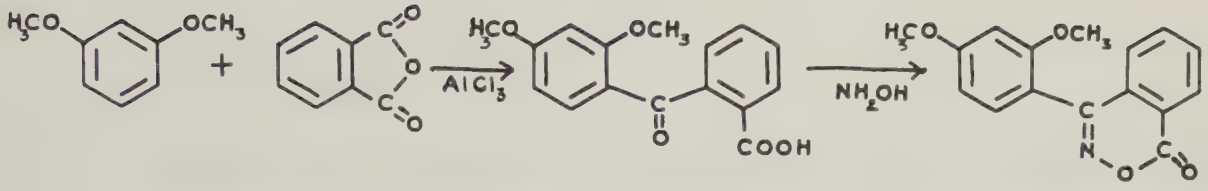
L'action de l'hydroxylamine en milieu méthanol-pyridine ne donne qu'une très faible quantité d'anhydroxime **27**, la quasi totalité de l'ester de départ étant récupérée.



27

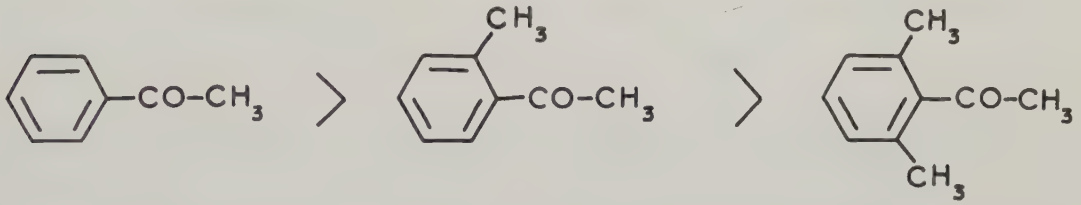
Il semble donc que, d'après ces réactions, l'hydroxylamine ne touche pratiquement pas à la fonction ester dans les conditions étudiées.

L'acide o. (diméthoxy-2,4 benzoyl) benzoïque **28** a été préparé selon Reinheimer (*36*). L'action de l'hydroxylamine en milieu basique conduit avec de bons rendements à l'anhydroxime **29**.



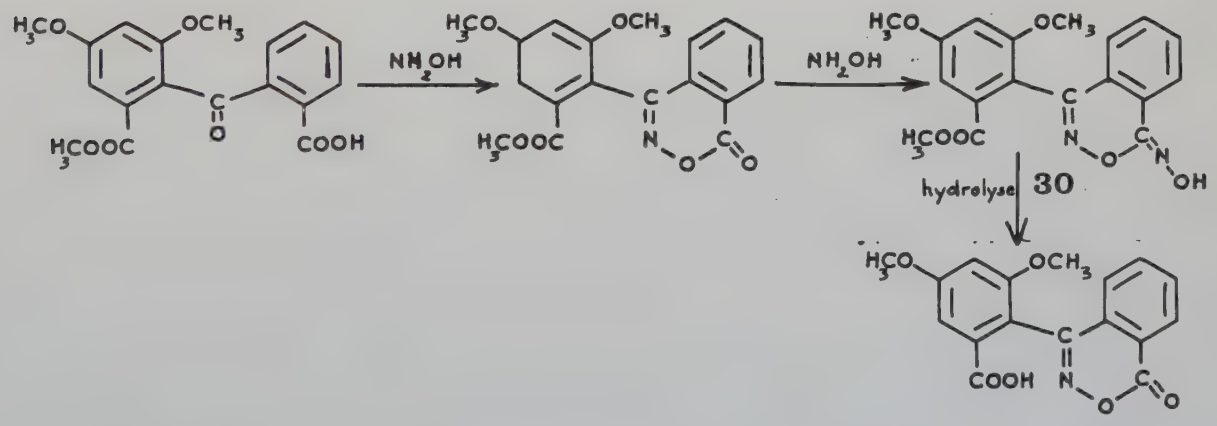
28 29

Il apparaît donc que l'encombrement joue un rôle important. L'anhydroxime ne peut pratiquement être obtenue avec le composé **25** alors qu'elle se fait très facilement avec le composé **28**. Ainsi la réactivité de l'acétophénone vis-à-vis de l'hydroxylamine décroît d'une façon importante avec la substitution en ortho :



Il semble donc que l'anhydroxime se forme entre la fonction oxime et la fonction acide du noyau le moins encombré.

Pour en revenir au produit obtenu par action de l'hydroxylamine sur l'ester acide **20**, on doit donc penser que la 2e molécule d'hydroxylamine qui intervient ne réagit pas avec la fonction ester. Il ne reste alors comme seule éventualité qu'une réaction de l'hydroxylamine avec le carbonyle du cycle oxo-benzoxazine, d'autant plus que l'analyse semble indiquer que le méthyle de la fonction ester subsiste.



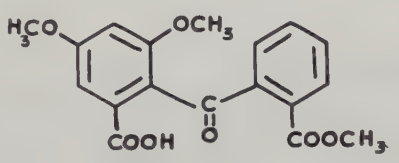
24 b

Le spectre IR du composé **30** présente à 3200 cm^{-1} une bande qui pourrait être attribuée à un hydroxyle d'oxime ($\simeq$ 3200 cm^{-1}), à 1655 cm^{-1} une bande qui pourrait correspondre à une vibration C = N ($\simeq$ 1660 cm^{-1}). La bande à 1700 cm^{-1} pourrait être attribuée au cycle accollé au noyau aromatique et la bande à 1730 cm^{-1} à la fonction ester aromatique.

L'hydrolyse de ce composé **30** conduit comme nous l'avons dit à un produit dont le spectre IR est superposable à celui du dérivé **24**. Il y a disparition des bandes à 3200 et 1655 cm^{-1} donc, selon nos hypothèses, du groupement oxime.

Cette étude semblerait donc être en faveur de la structure **24**b sans que nous puissions l'affirmer. En effet il est assez étrange qu'une 2e molécule d'hydroxylamine puisse réagir sur le carbonyle du cycle oxo-benzoxazine et qu'elle ne le fasse que dans le cas du composé **20**, mais les conditions réactionnelles sont différentes : on fait la réaction dans la pyridine et non dans la soude diluée.

Nous avons essayé de préparer l'o. (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoate de méthyle



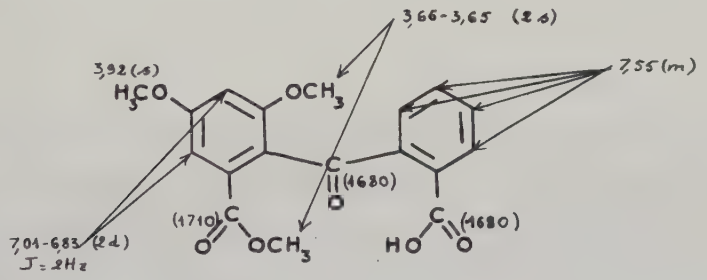
par action du monochlorure monoester de l'acide o. phtalique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque en présence de chlorure d'aluminium pour approfondir cette étude de l'action de l'hydroxylamine, mais quelles que soient les conditions : sans solvant, ou dans la sulfure de carbone nous n'avons isolé que la γ-spirodilactone **22**, cette étude n'a donc pu être réalisée.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Obtention de l'acide o.(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque **20**

a) A une solution de 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et de 29,6 g (0,2 mole) d'anhydride phtalique dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène fraichement distillé, on ajoute par petites fractions 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium. On chauffe à reflux 6 h, détruit le mélange réactionnel par 50 cm^3 d'HCl concentré glacé et décante la couche organique qui est extraite plusieurs fois par une solution de bicarbonate de sodium à 5 %. L'acidification de la solution alcaline donne un précipité blanc qui, recristallisé dans l'alcool, permet d'isoler 14 g d'acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque **20**
F : 164° Rdt : 40,7 %

Analyse : $C_{18}H_{16}O_7$ Calc. % C. 62,80 H. 4,65
Tr. 62,96 4,51



Le spectre de R M N a été effectué dans l'acétone deutériée,

Spectre U V (MeOH) λmax : 308 nm ε : 6130
λmax : 244 nm (inf.).

b) A une suspension de 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et de 14,8 g (0,1 mole) d'anhydride phtalique dans 40 cm^3 de sulfure de carbone on ajoute par petites fractions à température ambiante et en agitant 26 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium. On chauffe à reflux 1 h, on détruit le complexe réactionnel par 25 cm^3 d'HCl concentré glacé, filtre le précipité blanc obtenu (11 g). La solution organique est extraite par une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, on recueille ainsi après acidification 2 g d'ester acide qui sont réu-

nis aux 11 g déjà isolés. Par recristallisation dans l'alcool on isole 8 g d'acide **20**. F : 164° Rdt : 23,2 %.

II - Obtention de la γ-spirodilactone **22** et de ses dérivés.

*A - γ-spirodilactone **22** de l'acide o.(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque.*

Les rendements en γ-spirodilactone **22** des différentes réactions sont réunis dans le tableau 16 (p.126) et les résultats d'analyses et de l'étude spectrale dans le tableau 17 (p.127).

a) A 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 14,8 g (0,1 mole) d'anhydride phtalique en suspension dans 100 cm^3 de nitrobenzène sont ajoutés à température ambiante et par petites fractions 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium.

On maintient l'agitation à température ambiante pendant 48 heures après quoi on détruit le complexe réactionnel par 40 cm^3 d'HCl concentré glacé et entraîne le nitrobenzène à la vapeur. On obtient ainsi 10,3 g d'aiguilles brunes qui sont abondamment lavées par de l'éther chaud. Par recristallisation dans l'alcool à 96° et traitement au noir on obtient 6,5 g de γ-spirodilactone F. 197° Rdt : 20,8 %.

b) A 9,8 g (0,05 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et 7,4 g (0,05 mole) d'anhydride phtalique dans 50 cm^3 de nitrobenzène, on ajoute 20 g (0,15 mole) de chlorure d'aluminium et on maintient l'agitation à température ambiante pendant 24 heures. On détruit le complexe réactionnel par 20 cm^3 d'HCl concentré glacé et entraîne à la vapeur. On recueille, après un traitement identique au précédent, 4,5 g d'aiguilles blanches qui fondent à 197° . Rdt : 26 %.

c) A 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 100 g de monochlorure monoester méthylé de l'acide o. phtalique préparé selon Eliel (*37*) on ajoute par petites fractions 26 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium. La réaction

est vive, on la laisse se poursuivre spontanément pendant 20 mn. Le complexe réactionnel est détruit par 25 cm^3 d'HCl concentré glacé et le précipité blanc ainsi obtenu est traité comme ci-dessus. On obtient 10,5 g de γ-spirodilactone **22** F : 197° Rdt : 34 %.

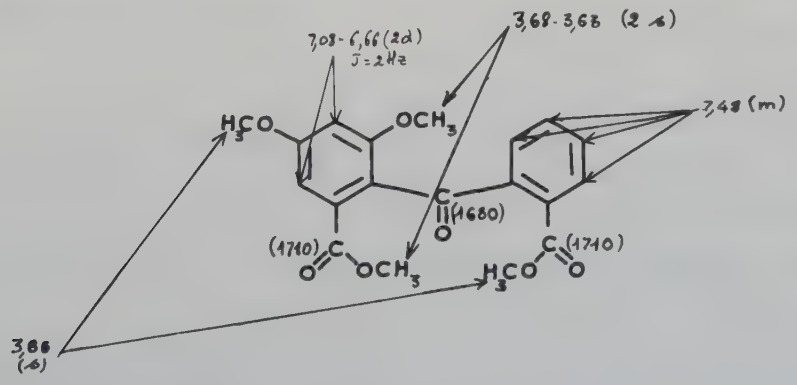
d) 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 45 g (0,1 mole) de monochlorure monoester phtalique sont mis en suspension dans 100 cm^3 de sulfure de carbone. On ajoute par petites fractions 26 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium. La réaction est très vive, il y a prise en masse immédiate. On laisse à température ambiante 5 mn et détruit le complexe avec précautions par de l'acide chlorhydrique concentré. On isole déjà ainsi 15,5 g d'un précipité blanc. Le filtrat est décanté, la couche organique extraite par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % et après acidification de cette dernière on obtient 11 g de précipité supplémentaire. Après traitement habituel des deux fractions réunies, on isole 23 g de γ-spirodilactone **22**. F. 197° Rdt : 74 %.

B - *o.(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoate de méthyle* **23**

a) Une solution d'1 g d'ester acide **20** dans 40 cm^3 de méthanol est portée à reflux une nuit en présence de 2 cm^3 d'H_2SO_4 concentré. On verse le mélange réactionnel dans 500 cm^3 d'eau et met à la glacière. On obtient un précipité blanc qui, après recristallisation dans l'alcool et traitement au noir, donne des cristaux blancs qui fondent à 169°.

Analyse : $C_{19}H_{18}O_7$	Calc. %	C. 63,68	H. 5,02
	Tr.	63,62	5,04

Le spectre de R M N a été réalisé dans le chloroforme deutérié. Les attributions des déplacements chimiques des différents méthyles ont été faites par comparaison avec les spectres de R M N des acides **21** , ester acide **20** et esters **23** et **25**.



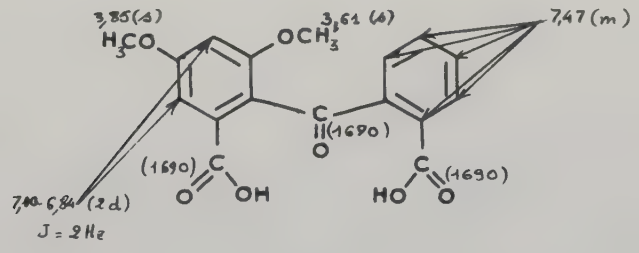
Spectre U V (MeOH) λ max : 310 nm ε : 5740
λ max : 240 (inf.)

b) On chauffe à reflux pendant 10 h, 2 g de γ-spirodilactone **22** dans 60 cm^3 d'alcool méthylique en présence de 4 cm^3 d'H_2SO_4 concentré. On verse le mélange réactionnel refroidi dans 500 cm^3 d'eau et met à la glacière toute la nuit. On obtient ainsi, après purification par cristallisation dans l'alcool à 96° et traitement au noir, 1,8 g de cristaux blancs F. 169° Rdt : 78 %.

C - Acide o.(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque **21**

a) 2 g de γ-spirodilactone **22** sont dissous dans 25 cm^3 de soude à 10 % à chaud. On refroidit la solution alcaline dans de la glace. Quand cette solution est très froide, on acidifie en évitant tout échauffement. On obtient un composé blanc qui fond à 228°, après recristallisation dans l'acide acétique et traitement au noir en chauffant très modérément.

Analyse : $C_{17}H_{14}O_7$ Calc. % C. 61,82 H. 4,24
Tr. 61,65 4,18



Le spectre de R M N est réalisé dans le D M S O deutérié.

Spectre U V (MeOH) λ max : 304 nm ε : 5312
λ max : 244 nm (inf.)

b) 1 g de potasse, 6 cm^3 de diéthylène glycol et 1 cm^3 d'eau sont chauffés jusqu'à dissolution. On ajoute alors 2,5 g d'ester **23** et on chauffe à reflux pendant 7 h. On verse alors dans 250 cm^3 d'eau et acidifie. On obtient ainsi 2 g de produit blanc. Celui-ci est traité par de l'acide chlorhydrique dilué à chaud. On isole

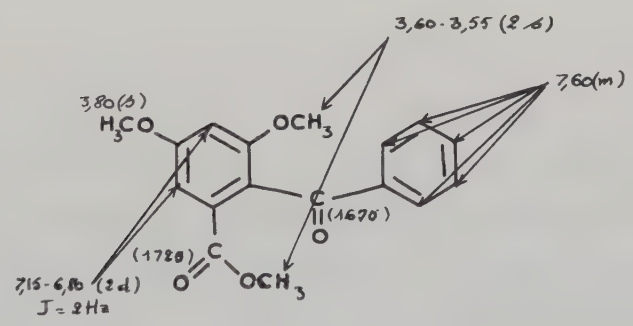
par filtration à chaud un produit blanc qui est de la γ-spirodilactone (ce traitement brutal a dû entrainer une cyclisation du diacide). Le filtrat par refroidissement laisse déposer un précipité blanc qui, recristallisé dans l'éther, donne 50 mg de diacide **21** F : 228 °.

La γ-spirodilactone recristallisée dans l'alcool à 96 ° donne 1,2 g de produit pur. F : 197 °.

D - benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle **25**

A 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle en suspension dans 100 cm^3 de chlorure de benzoyle, on ajoute 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium, en refroidissant dans la glace. On agite, toujours en refroidissant, pendant 30 mn, détruit le complexe formé par 180 cm^3 d'HCl concentré glacé, et en refroidissant. On laisse reposer 48 h, filtre le produit blanc déposé et le lave avec du tétrachlorure de carbone. Le produit blanc ainsi lavé est séché puis traité par une solution de bicarbonate à 5 %. La partie insoluble est séchée et recristallisée dans le benzène avec traitement au noir. On obtient ainsi 22 g de cristaux blancs qui fondent à 140 °. Rdt : 73 %.

Analyse :	$C_{17}H_{16}O_5$	Calc. %	C. 68,00	H. 5,33
		Tr.	68,05	5,33



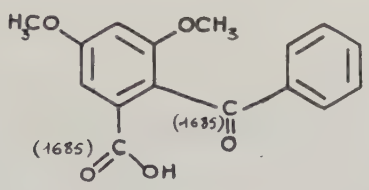
Le spectre de R M N est réalisé dans le chloroforme deutérié.

Spectre U V (MeOH)	λ max : 308 nm	ε : 5046
	λ max : 244 nm	ε : 18807

E - *Acide benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoïque* **26**

Une solution de 2 g de benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans 25 cm^3 de soude à 25 % est portée à reflux 2 h. On refroidit la solution alcaline et l'acidifie. Le précipité blanc, recristallisé dans l'acide acétique dilué avec traitement au noir, donne 1,5 g d'aiguilles blanches fondant à 226 °. Rdt : 79 %.

Analyse : $C_{16}H_{14}O_5$	Calc. %	C. 67,13	H. 4,90
	Tr.	66,87	4,83



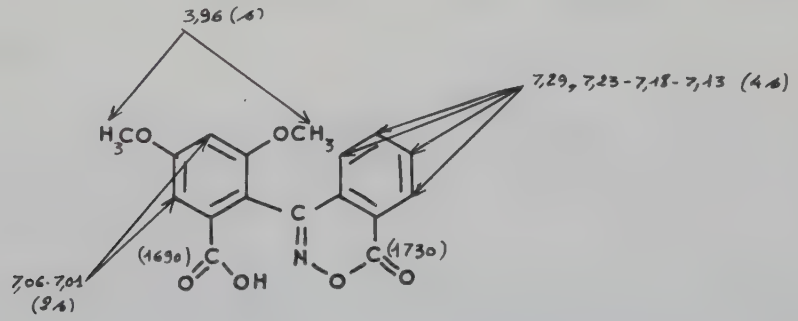
Spectre UV (MeOH) λ max : 304 nm ε : 4460
λ max : 244 nm ε : 18370

F - *Action du chlorhydrate d'hydroxylamine.*

1) - Oxime **24** de l'o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoate de méthyle.

On chauffe à reflux pendant 4 h 1 g d'ester **23** avec 1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 4 g de potasse dans 20 cm^3 d'alcool à 96 °. On verse le mélange réactionnel dans 150 cm^3 d'eau et acidifie. Le précipité formé, purifié par cristallisation dans l'alcool à 96 ° avec traitement au noir, donne des cristaux blancs qui jaunissent à la lumière et fondent à 204 ° avec décomposition.

Analyse : $C_{17}H_{13}NO_6$	Calc. %	C. 62,38	H. 4,00	N. 4,28
	Tr.	62,55	4,04	4,26



Le spectre de RMN est réalisé dans le DMSO

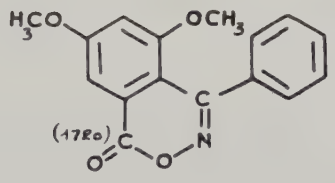
Spectre UV (MeOH)

λmax	:	304 nm	ε	:	7500
"	:	296 "	"	:	7083
"	:	218 "	"	:	48333

2) - Oxime **27** du benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle.

Une solution de 2,75 g de benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle, dans 15 cm^3 de pyridine sèche dans 15 cm^3 de méthanol absolu est portée à reflux 2 h avec 2,75 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On évapore les solvants sous vide. La masse solide est reprise par de l'eau et filtrée. On recueille ainsi 2,5 g d'ester de départ. On laisse le filtrat reposer quelques heures : un très léger précipité blanc se dépose ; il est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 50 mg de paillettes nacrées blanches qui fondent à 174°. Rdt : 2 %.

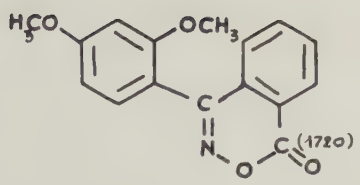
Analyse : $C_{16}H_{13}O_4N$.		C.	H.	N.
	Calc. %	67,84	4,59	4,94
	Tr.	68,12	4,96	4,75



3) - Oxime **29** de l'acide o. (diméthoxy-2,4 benzoyl) benzoïque.

2,5g de chlorhydrate d'hydroxylamine sont dissous dans 15 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de soude à 10 %. On ajoute 1 g d'acide o. (diméthoxy-2,4 benzoyl) benzoïque et on chauffe au bain-marie pendant 35 mn. On obtient un précipité blanc qui, recristallisé dans l'acétone avec traitement au noir conduit à 600 mg de cristaux blancs qui fondent à 228 °.

Analyse : $C_{16}H_{13}O_4N$		C.	H.	N.
	Calc. %	67,84	4,59	4,94
	Tr.	67,75	4,50	5,04

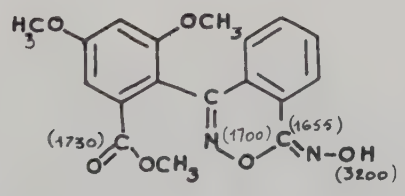


Spectre U V (MeOH) λ max : 300 nm ε : 2830
" : 276 " " : 5342
" : 218 " " : 37987 .

4) - Action de l'hydroxylamine sur l'acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque : Composé **30**

5 g d'acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque, 5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 30 cm^3 de pyridine et 30 cm^3 de méthanol absolu sont portés à reflux pendant 2 h. On élimine les solvants sous vide et obtient une huile qui, longuement triturée avec de l'eau, laisse déposer un précipité jaunâtre. Ce précipité traité par le méthanol bouillant puis recristallisé plusieurs fois dans l'éthanol avec traitement au noir donne 2 g d'un composé blanc qui fond avec décomposition à 210 °. Rdt : 39,2 %.

Analyse : $C_{18}H_{16}O_6N_2$ Calc. % C. 60,67 H. 4,49 N. 7,86
Tr. 60,83 4,33 7,50 .

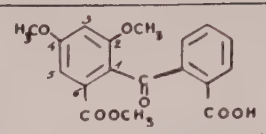
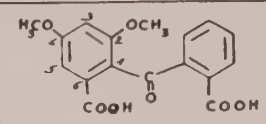
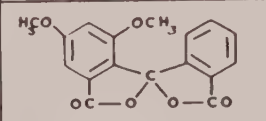
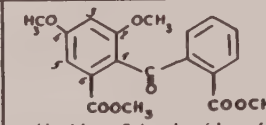
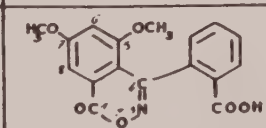
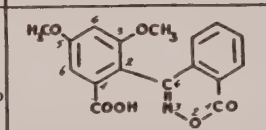
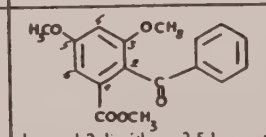
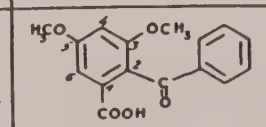
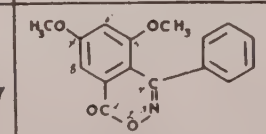
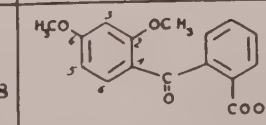
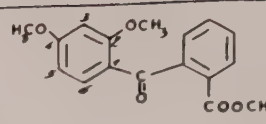
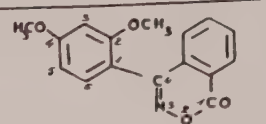
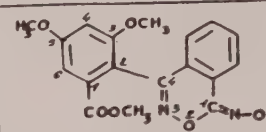


5) - Hydrolyse du composé **30**.

0,5 g de composé **30** sont dissous à froid dans 10 cm^3 de soude à 10 %. Par acidification, on obtient un composé blanc qui est recristallisé dans l'éthanol avec traitement au noir.

Les résultats concernant ce dérivé ne sont pas assez bons pour être présentés ici mais

les résultats d'analyse proches et les spectres IR superposables laissent supposer qu'il s'agit cependant du composé **24** b.

20	 acide o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoïque
21	 acide o. (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque
22	 γ - spirodilactone de l'acide o. (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoïque
23	 o. (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) benzoate de méthyle.
24a	 Acide o. (diméthoxy-5,7 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) benzoïque
24b	 Acide (diméthoxy-3,5 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) -2 benzoïque
25	 benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle
26	 acide benzoyl-2 diméthoxy-3,5 benzoïque
27	 diméthoxy-5,7 phényl-4 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1
28	 acide o. (dimethoxy-2,4 benzoyl) benzoïque
28 bis	 o. (diméthoxy-2,4 benzoyl) benzoate de méthyle
29	 diméthoxy-2,4 (benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) benzène
30	 diméthoxy-3,5 (hydroxyimino-1 benzo [d] [oxazine-1,2] yl-4)-2 benzoate de méthyle

Troisième Partie

—

CONDENSATIONS DE L'ANHYDRIDE MALEIQUE

—

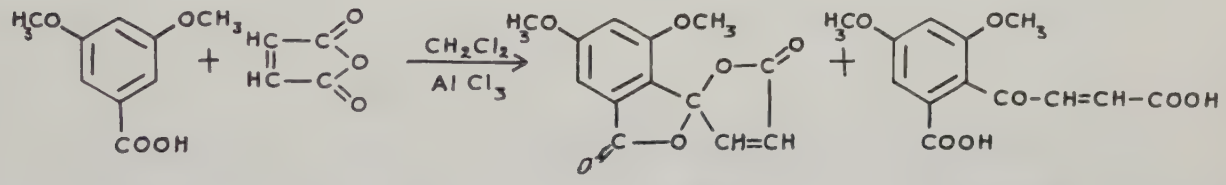
CHAPITRE I

DANS LE CHLORURE DE METHYLENE ET LE SULFURE DE CARBONE

A – *Avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque*

1° – γ-spirodilactone, lactol et acide γ-cétonique

La condensation de l'anhydride maléique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le chlorure de méthylène conduit à 2 composés : la γ-spirodilactone insaturée blanche **31** et l'acide γ-cétonique jaune **32**



31 **32**

Le spectre IR de la γ-spirodilactone **31** présente deux bandes d'absorption dans le domaine d'absorption des carbonyles. Nous sommes ici en présence de deux carbonyles de γ-lactones α,β-insaturées. Comme nous l'avons déjà précisé, le cycle phtalide absorbe vers 1785 cm^{-1} et le cycle γ-lactone α,β-insaturée absorbant habituellement entre 1760 et 1740 cm^{-1} absorbe ici à 1765 cm^{-1}, fréquence d'absorption légèrement déplacée vers les faibles longueurs d'onde par la substitution en γ d'un groupement électronégatif.

L'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique **32** présente, lui, une seule bande d'absorption intense et élargie à 1690 cm^{-1} correspondant aux carbonyles des fonctions acides (aromatique et aliphatique α,β-insaturé) et cétone.

L'étude en R M N permet de préciser que la γ-spirodilactone présente un système A B à $6,67 . 10^{-6}$. Le couplage de 5,5 Hz montre bien qu'il s'agit d'un système cy-

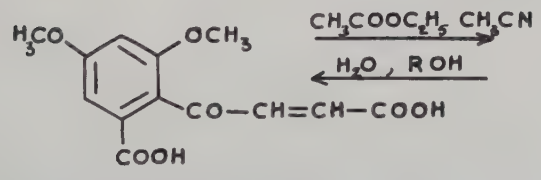
clique cis. Le système A B à $6,58 . 10^{-6}$ de l'acide γ-cétonique présente un couplage de système trans : 15,5 Hz.

L'acide γ-cétonique jaune lorsqu'il est recristallisé dans l'acétate d'éthyle ou l'acétonitrile donne un composé blanc de même formule brute, mais qui absorbe en IR à 1660, 1700, 1760 et 3400 cm^{-1}. Ce spectre est très proche de celui du lactol succinique **7**, il présente dans la région considérée la bande à 1660 cm^{-1} correspondant à la double liaison éthylénique supplémentaire, il s'agit donc de la forme tautomère de l'acide γ-cétonique jaune : le lactol insaturé blanc **33**.

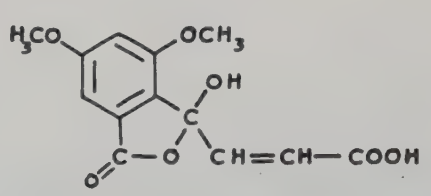
Le cycle phtalide du lactol succinique absorbe à 1735 cm^{-1} et celui du lactol insaturé à 1760 cm^{-1}. Il semble donc que la double liaison éthylénique déplace assez notablement la fréquence d'absorption du cycle phtalide vers les faibles longueurs d'onde .

Si on recristallise ce lactol dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique dilué, l'acétone, il passe sous la forme ouverte jaune. Il en est de même si on le porte à l'étuve à 100° quelques heures.

La disparition ou l'apparition de la couleur jaune est liée à l'absence ou à la présence du chromophore $-C(=O)-C=C-$



jaune **32**



blanc **33**

Un spectre de R M N du lactol réalisé dans l'acétate d'éthyle (seul solvant utilisable car dans les autres ou bien le lactol n'est pas suffisamment soluble ou bien il passe sous la forme acide γ-cétonique) révèle la présence d'un système A B trans.

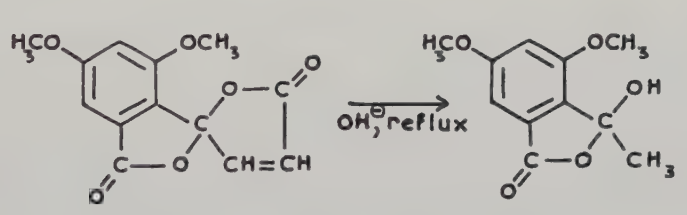
Pour expliquer la formation de la γ-spirodilactone, il faut donc supposer qu'il se forme dans le milieu réactionnel, du lactol cis et du lactol trans. Un modèle moléculaire du lactol cis montre que l'hydroxyle du lactol est en contact avec la fonction acide aliphatique, ce qui explique sa cyclisation immédiate en γ-spirodilactone.

Le mélange réactionnel contenant le lactol trans étant ensuite détruit par une solution aqueuse acide, nous isolons finalement l'acide γ-cétonique jaune. Dans le lactol trans l'hydroxyle du lactol n'est plus proche de la fonction acide et la cyclisation ne se fait plus. Nous avons présenté les spectres RMN des composés **31**,et **32**, p.74 (Fig.7.et 8).

2° - Action de la soude sur la γ-spirodilactone

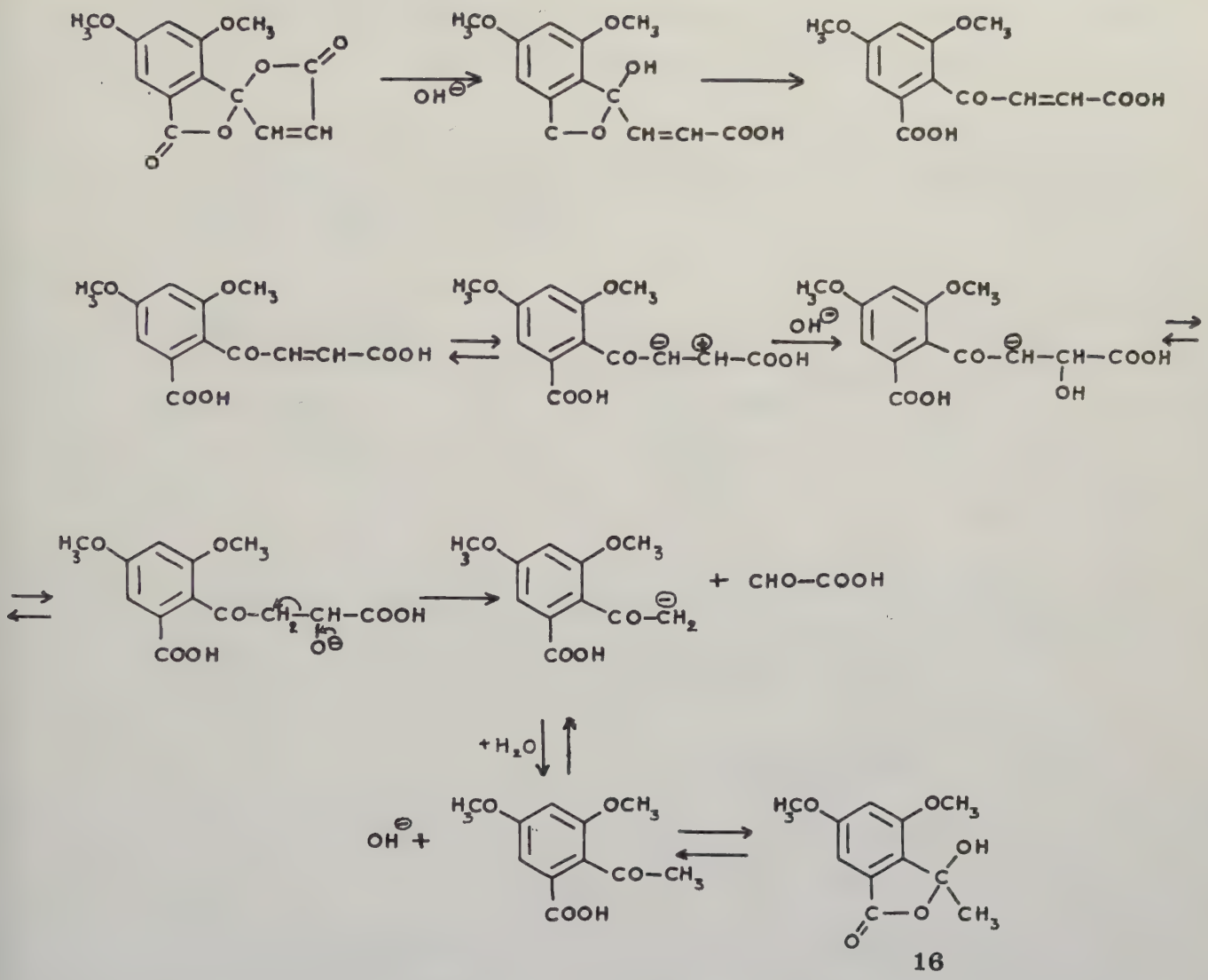
Tout comme en série succinique, nous avons cherché à ouvrir, en milieu basique, la γ-spirodilactone **31** pour obtenir le lactol **33**.

a) Avec la soude à 10 % à reflux, il y a dégradation de la molécule en hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide **16**



31 **16**

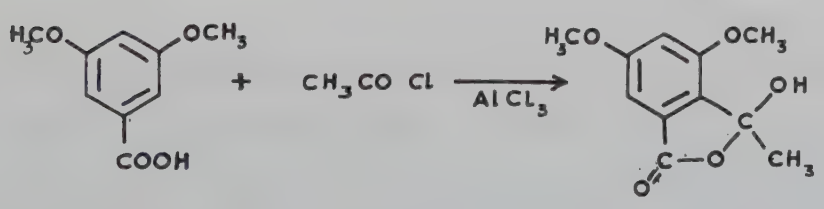
On peut donc supposer qu'il y a bien eu tout d'abord ouverture de la γ-spirodilactone en lactol qui, se trouvant en milieu aqueux, passe sous la forme acide γ-cétonique jaune **32**. Dans ce dernier, le carbonyle cétonique possède un pouvoir attracteur d'électrons supérieur aux carbonyles acides et attire ainsi les électrons de la liaison éthylénique, d'où l'action de la base :



16

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons cherché à synthétiser le lactol **16** :

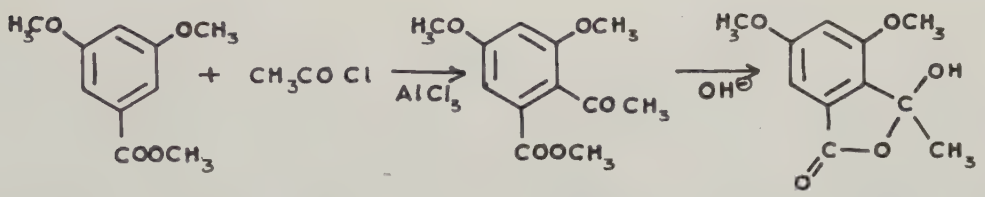
par condensation du chlorure d'acétyle sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque nous obtenons bien le lactol **16** mais en petite quantité car il y a des réactions secondaires dues, suppose-t-on, à un échange entre la fonction chlorure d'acide et la fonction acide aromatique.



16

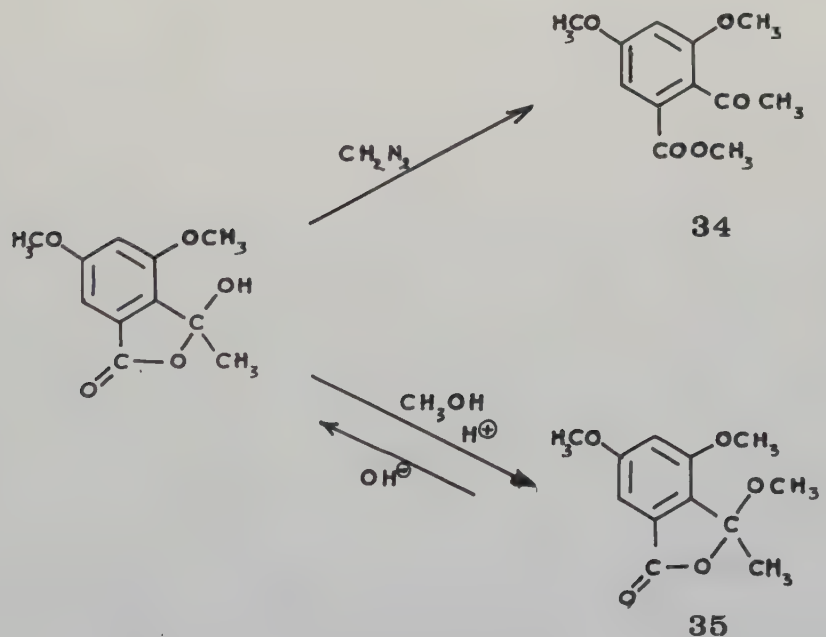
Le spectre IR du composé **16** présente bien les bandes d'absorption caractéristiques d'un lactol à 1735 et 3305 cm^{-1}. De même sa structure est confirmée par un spectre RMN qui révèle à 2,08 . 10^{-6} un méthyle fixé sur un C quaternaire.

Si on fait la condensation du chlorure d'acétyle sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle on obtient l'acétyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle **34** qui par saponification conduit au lactol **16**.



34 **16**

Le lactol **16** par action du diazométhane conduit à l'ester normal **34** et par action de l'alcool méthylique en milieu acide au pseudo-ester **35** : le méthyl-3 triméthoxy-3, 4,6 phtalide qui par hydrolyse conduit, lui aussi, au lactol **16**.



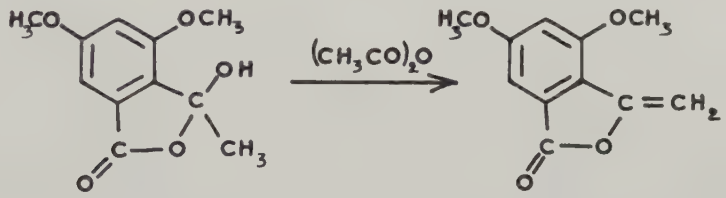
34 **35**

Les caractéristiques IR et de RMN de ces deux esters, qui confirment les structures proposées, sont rassemblées dans le tableau 7 (p.71).

Tableau 7

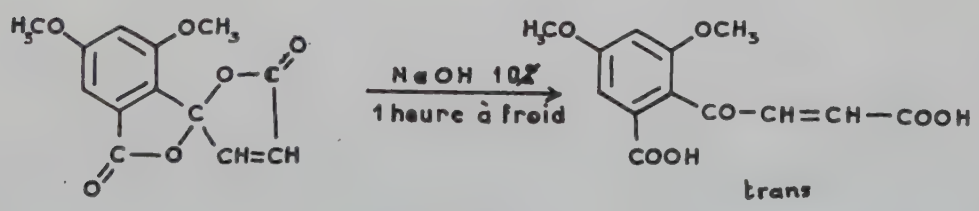
ester	I R (KBr) cm^{-1}	R M N ($CDCl_3$) . 10^{-6}
34	$\nu_{C=O}$ cétonique : 1715 $\nu_{C=O}$ ester aromatique : 1725	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$: 2,50
35	$\nu_{C=O}$ phtalide : 1770	$-C(=O)-O\,CH_3$: 3,06 $-C(=O)-CH_3$: 1,85

L'action de l'anhydride acétique sur le lactol **16** ne conduit pas à l'acétate, mais au méthylène-3 diméthoxy-4,6 phtalide **36** dans le spectre IR duquel la liaison éthylénique apparaît à 1650 cm^{-1} et le carbonyle du cycle phtalide à 1770 cm^{-1}.



36

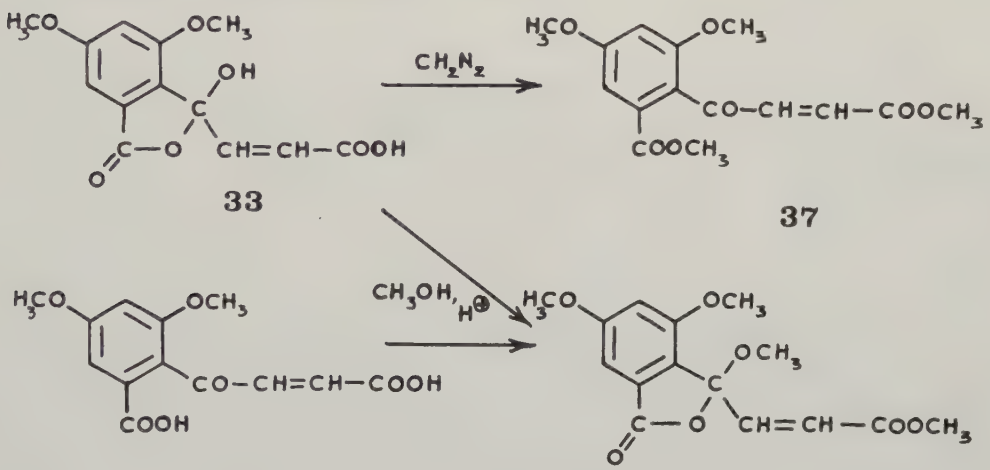
b) En faisant la réaction entre la γ-spirodilactone **31** et la soude dans des conditions plus douces, à froid, pendant 1 h, on obtient l'acide γ-cétonique jaune trans **32**. On peut donc supposer qu'en milieu aqueux basique, le lactol cis, qui doit d'abord se former par ouverture de la γ-spirodilactone, passe sous la forme acide trans.



31 **32**

3° - Estérification du lactol

L'estérification du lactol **33** par le diazométhane conduit à l'ester normal trans : le β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylate de méthyle **37** qui cristallise très lentement à l'air. L'action de l'alcool méthylique en milieu acide sur le lactol ou l'acide γ-cétonique **32** conduit au pseudo-ester, trans, huileux : le β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) acrylate de méthyle **38**



33 **37**

32 **38**

Nous avons rassemblé dans le tableau 8 les résultats IR et de RMN concernant ces deux esters.

Tableau 8

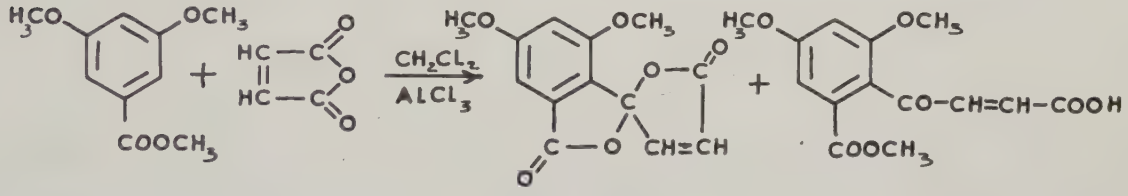
ester	IR (film) cm^{-1}	RMN 10^{-6}
37	$\nu_{C=C}$ (inflexion) : 1675 $\nu_{C=O}$ cétonique / esters : 1725	$-COO-CH_3$ 3,56 $-CH=CH-$ 6,27 J = 12,5 Hz (CCl_4)
38	$\nu_{C=C}$ (inflexion) : 1680 $\nu_{C=O}$ ester : 1730 $\nu_{C=O}$ phtalide : 1775	$-C-O-CH_3$ 3,04 $-CH=CH-$ 6,81 J = 16 Hz ($CDCl_3$)

Un essai de condensation de l'anhydride maléique avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque effectué dans le sulfure de carbone ne donne lieu à aucune réaction.

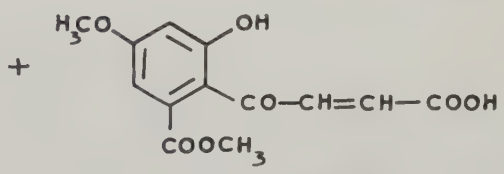
B - *Avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle*

1° - γ-spirodilactone et ester acide γ-cétonique

En réalisant la condensation du diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle avec l'anhydride maléique dans le chlorure de méthylène à reflux, on isole la γ-spirodilactone blanche **31**, l'ester acide γ-cétonique jaune **39** et, si on prolonge le temps de chauffage, l'ester acide γ-cétonique partiellement déméthylé **40** : acide β-(hydroxy-2 méthoxy-4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique.



31 **39**



40

Le spectre IR de l'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique **39** présentant les bandes d'absorption du carbonyle à 1685 cm^{-1} et de la liaison éthylénique à 1620 cm^{-1}, on peut en déduire qu'il s'agit d'un système s trans, la différence de fréquence du carbonyle et de la liaison éthylénique étant inférieure à 70 cm^{-1}. Il en est d'ailleurs de même pour l'ester **37** : $\Delta(\nu_{C=O}) - (\nu_{C=C}) = 50\ cm^{-1}$.

L'ester acide γ-cétonique **39** présente en RMN un système A B trans à $6,88 . 10^{-6}$, de couplage J = 16 Hz et, comme le composé correspondant en série succinique, un proton acide. Le déplacement chimique de celui-ci étant de $10,63 . 10^{-6}$ alors qu'en série succinique il est de $8,71 . 10^{-6}$, on constate donc un déblindage assez accentué dû au système éthylénique. Fig.9 (p. 74).

Nous avons confirmé la position de l'hydroxyle phénolique dans l'ester acide γ-cétonique **40** par oxydation permanganique. Il y a hydrolyse de la fonction ester et on obtient l'acide hydroxy-3 méthoxy-5 o. phtalique décrit dans la littérature par Barton et Scott (*38*).

31

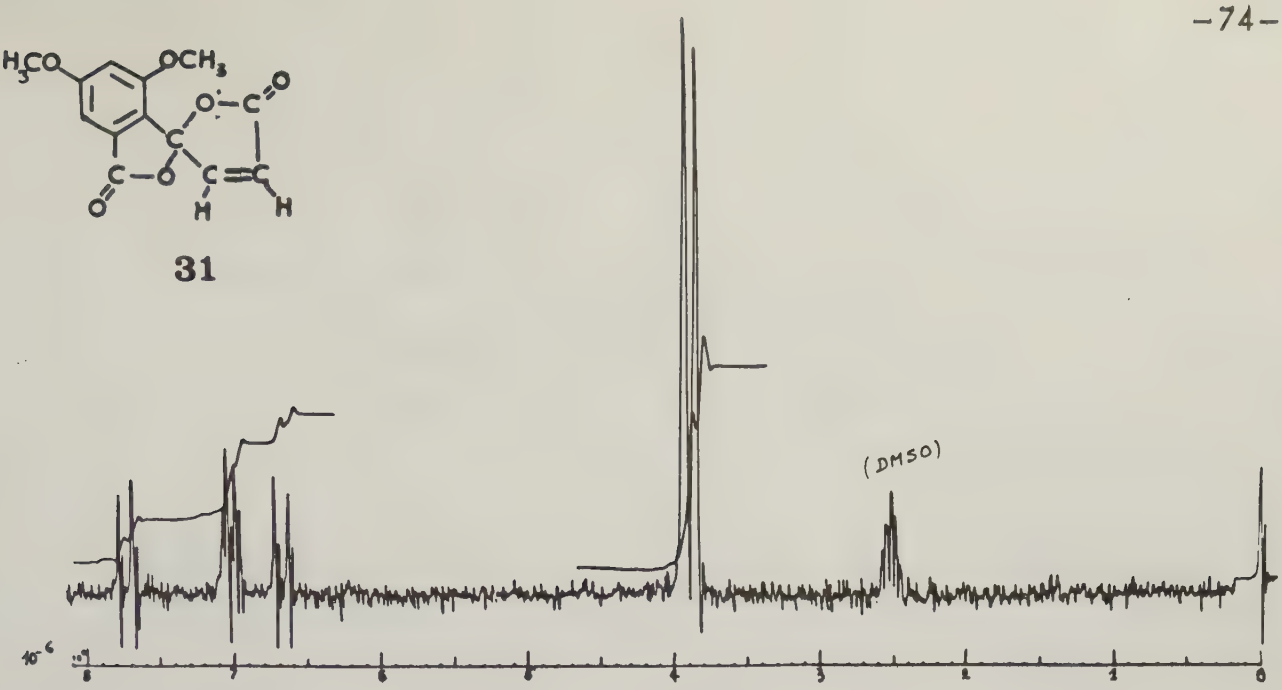


Fig.7

32

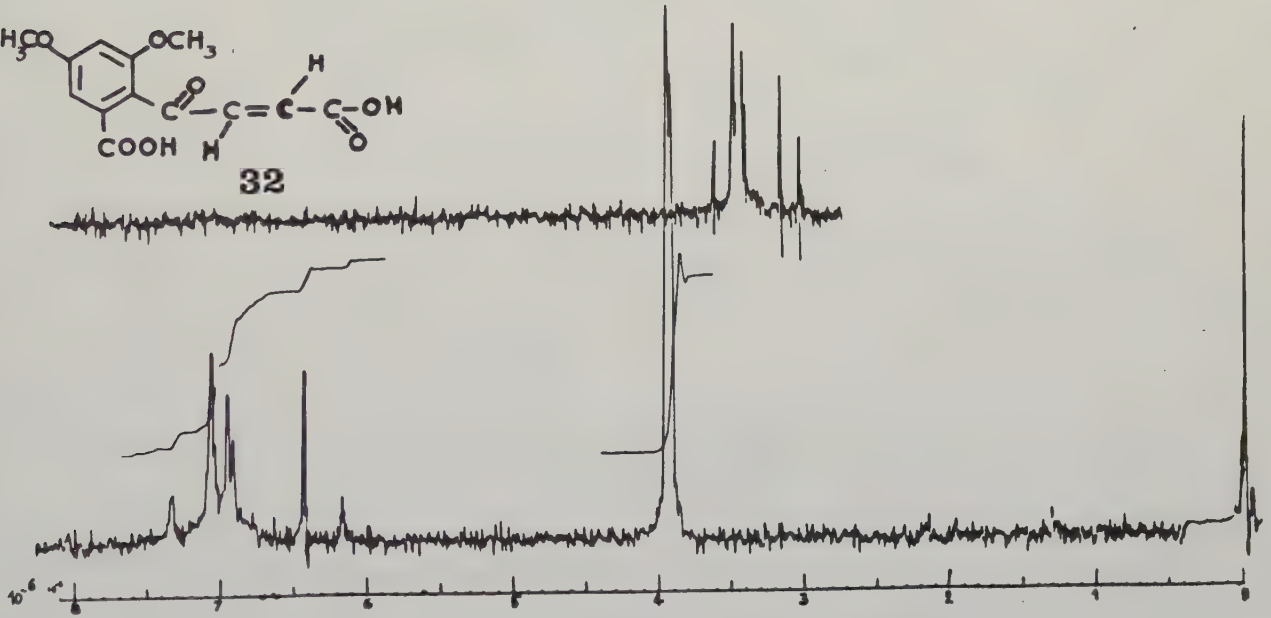


Fig.8

39

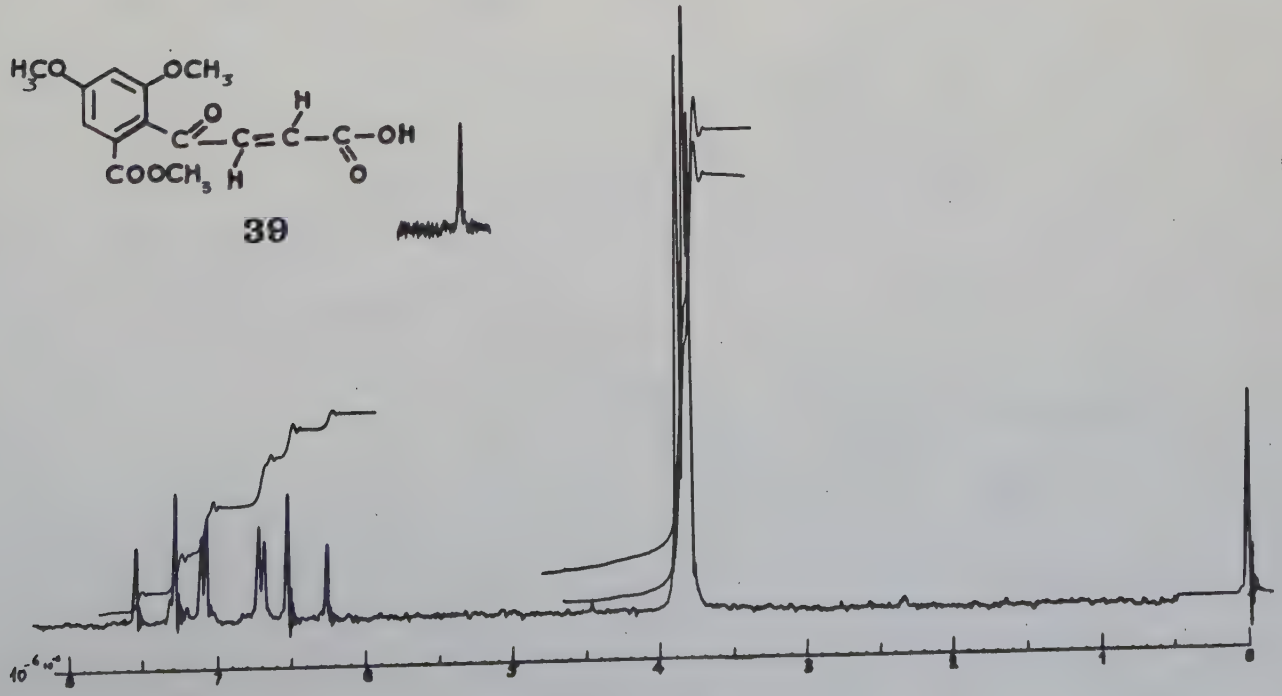
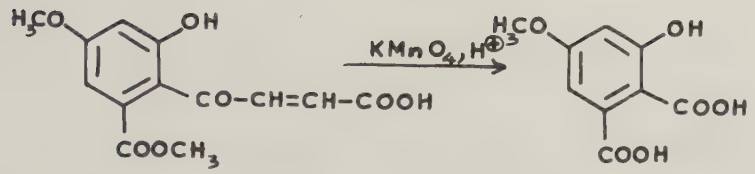
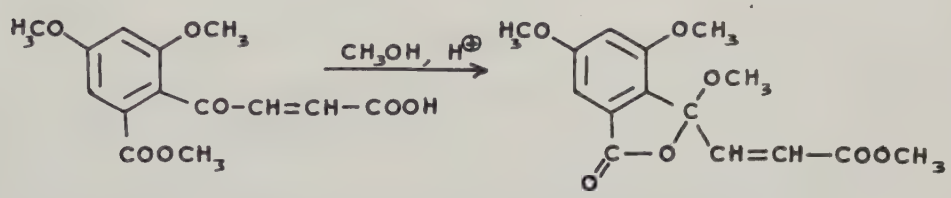


Fig.9



41

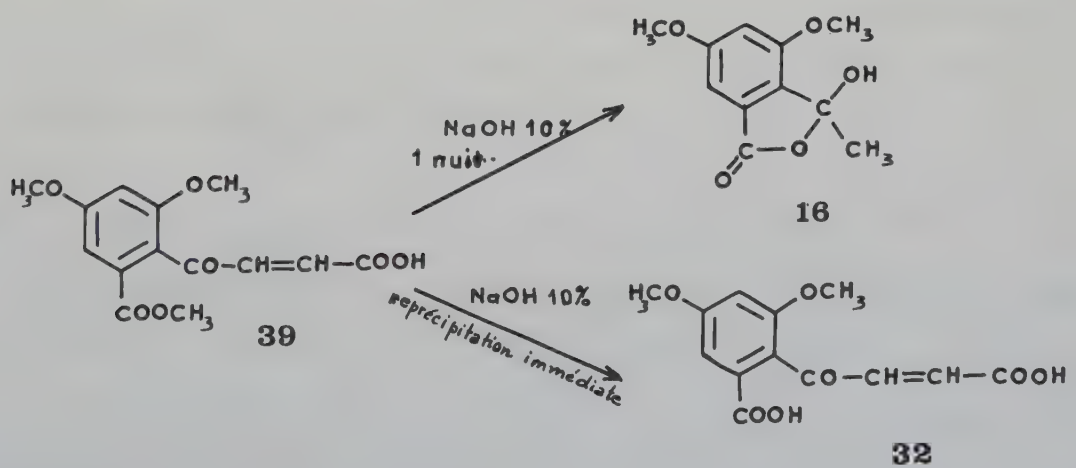
L'action de l'alcool méthylique en milieu acide sur l'ester acide insaturé **39** conduit au pseudo-ester **38**.



39 38

Nous retrouvons donc ici la conclusion à laquelle nous étions arrivée lors de la méthylation de l'ester acide saturé **11** : l'ester normal passe, en milieu alcoolique acide, sous la forme pseudo-ester.

La saponification de l'ester acide γ-cétonique **39** par la soude conduit, selon les conditions, à deux produits : avec la soude à 10 %, à froid, on obtient, après une nuit, l'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide **16** et toujours avec la soude à 10 %, à froid, mais en limitant la durée de son action juste au temps nécessaire à la dissolution, et en acidifiant aussitôt, on obtient l'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique **32**.



39 16 32

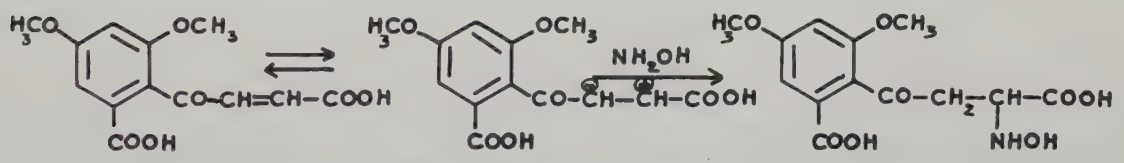
2° - Action de l'hydroxylamine

L'action de l'hydroxylamine en milieu basique sur l'ester acide γ-cétonique **39** ou le lactol **33** conduit facilement à un composé insoluble dans la plupart des solvants essayés et il semble que lorsqu'il se dissout dans certains solvants tels que l'acide acétique cristallisable, le DMSO, l'HMPT il y ait décomposition, la solution devient rouge et le produit ne recristallise pas.

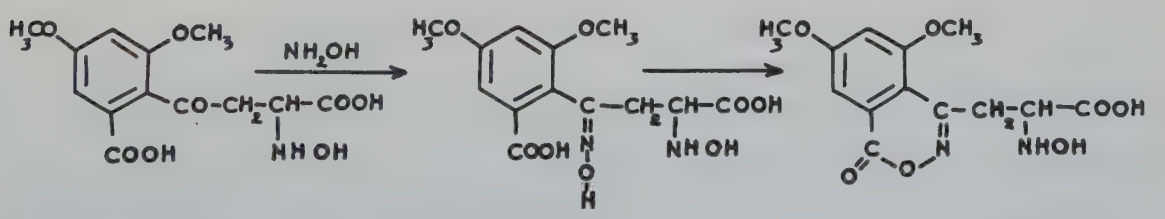
Nous l'avons purifié par lavages successifs avec le diméthyl formamide et l'acétone bouillants. L'analyse indique alors une formule brute $C_{13}H_{14}O_7N_2$. Il semble donc que deux molécules d'hydroxylamine réagissent : l'une d'elles avec le carbonyle cétonique, l'autre s'additionnant sur la double liaison éthylénique, comme dans le cas de l'acide cinnamique, pour donner un dérivé hydroxylaminé : l'acide β-phényl β-hydroxylamino propionique (*39*).

On peut envisager pour cette réaction deux processus :

a) l'hydroxylamine s'additionne sur la double liaison avant de réagir avec le carbonyle. Le carbonyle cétonique étant plus attracteur d'électrons que le carbonyle acide aliphatique, on aura donc :

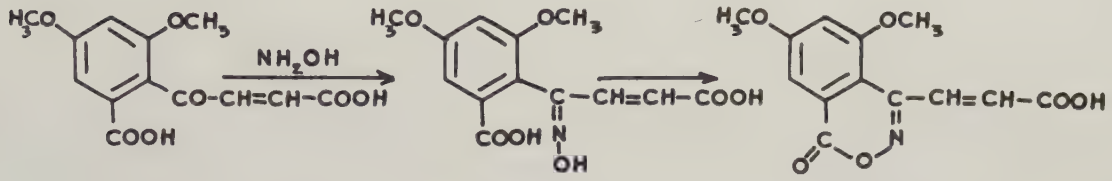


Une deuxième molécule d'hydroxylamine réagit alors avec le carbonyle pour donner la fonction oxime qui, par déshydratation avec la fonction acide aromatique, conduit à l'oxo-benzoxazine, cycle mis en évidence en IR par une bande d'absorption à 1730 cm^{-1} et par le fait que le produit jaunit à la lumière comme toutes les oxo-benzoxazines étudiées jusqu'à présent.

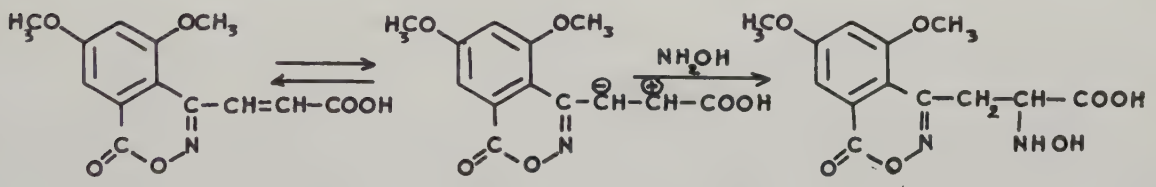


42

b) On peut penser que l'hydroxylamine réagit tout d'abord sur le carbonyle cétonique, son pouvoir attracteur d'e⁻ étant supérieur à celui de la liaison éthylénique. On obtient alors l'oxo-benzoxazine.



La liaison éthylénique se trouve ainsi située entre un groupement $-\underset{|}{C}=N-$ et un groupement $-\underset{|}{C}=O$. Dans l'ordre de grandeur relatif des effets électromères et inducteurs, celui de $-\underset{|}{C}=N-$ est supérieur à celui de $-\underset{\|}{C}-OR$, par conséquent sous l'influence du groupement $-\underset{|}{C}=N-$ la liaison éthylénique sera polarisée de la façon suivante et l'hydroxylamine s'additionnera alors :

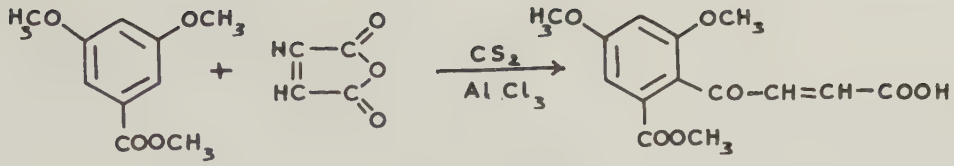


42

Ainsi quel que soit le processus envisagé, le composé obtenu possède la structure **42** qui présente en IR une bande assez large et intense à 2700 cm^{-1} pouvant correspondre au groupement hydroxylaminé.

Nous avons essayé d'éviter l'addition de l'hydroxylamine sur la liaison éthylénique en diminuant la quantité de chlorhydrate d'hydroxylamine mis en réaction mais nous avons toujours isolé le composé **42**.

Si on réalise la condensation du diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle avec l'anhydride maléique dans le sulfure de carbone, on isole uniquement l'ester acide γ-cétonique **39**. Le chlorure d'aluminium étant moins soluble dans le sulfure de carbone que dans le chlorure de méthylène, il n'hydrolyse pas la fonction ester aromatique pour conduire à la γ-spirodilactone **31**.



39

CHAPITRE II

DANS LE NITROBENZENE.

A – *Sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque.*

I – Hypothèses de structures.

Dans des conditions opératoires identiques à celles suivies en série succinique et en série phtalique, on obtient avec l'anhydride maléique un composé blanc dont le spectre IR présente des bandes d'absorption à 1680 et 1780 cm^{-1}. Nous allons montrer qu'il faut lui attribuer la structure **45**.

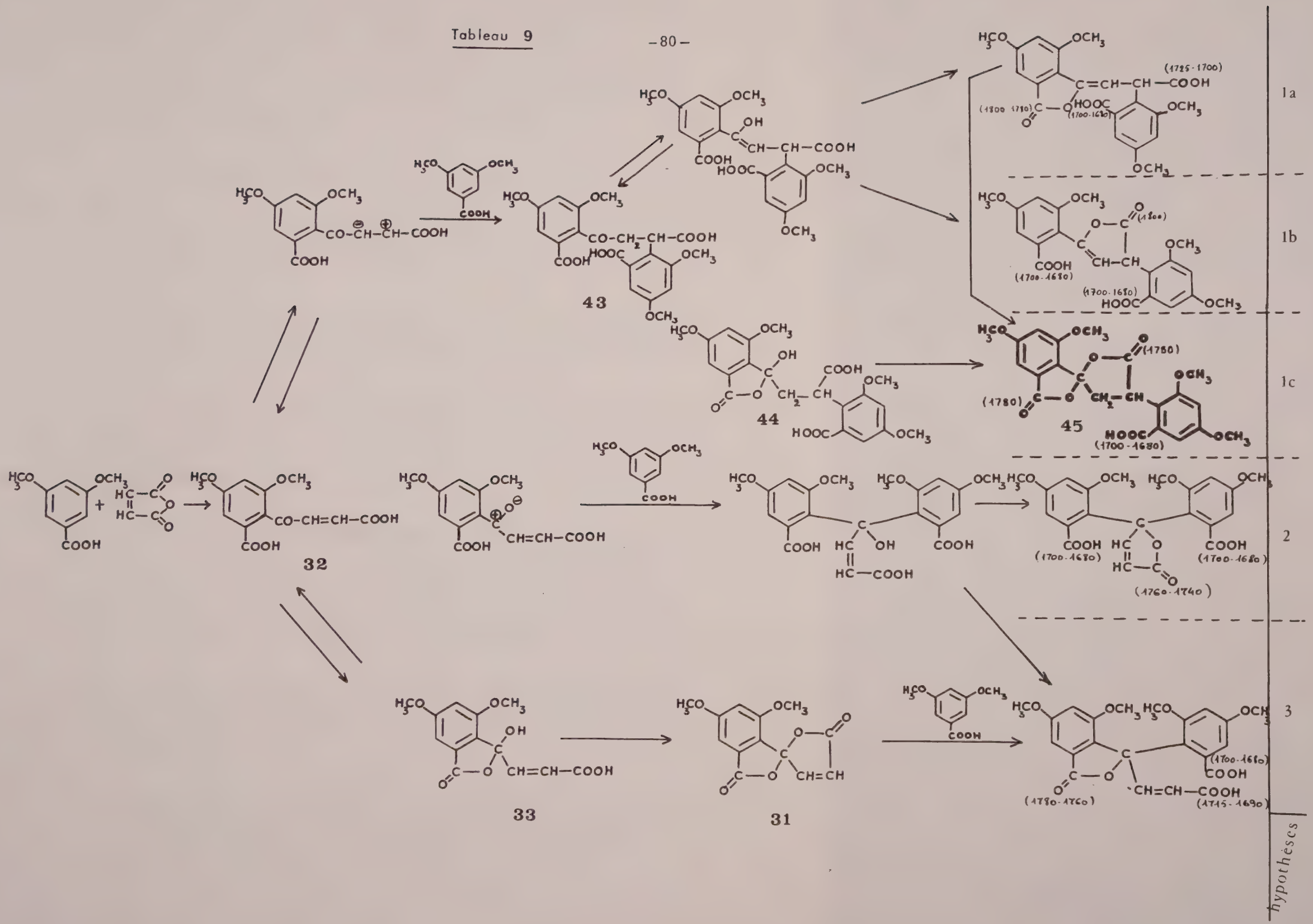
Si par analogie avec les réactions précédentes nous obtenions la γ-spirodilactone **31**, la bande d'absorption à 1680 cm^{-1} n'aurait pas lieu d'être puisque le composé ne renfermerait que des fonctions lactones. De plus, la formule du composé obtenu, $C_{22}H_{20}O_{10}$ correspond exactement à une molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque supplémentaire par rapport à la γ-spirodilactone insaturée **31**.

A cette formule brute peuvent correspondre plusieurs structures. On peut supposer dans un premier stade la formation de l'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique **32** obtenu habituellement dans ce type de condensation entre carbures aromatiques et anhydride maléique (*40,41,42*) et isolé quand la réaction est réalisée dans le chlorure de méthylène.

A partir de cet acide la réaction peut se passer de trois façons différentes résumées dans le tableau 9 (p.80) et pouvant conduire à 3, 4 ou 5 produits différents.

1°) Le pouvoir attracteur du carbonyle cétonique étant supérieur à celui du carbonyle acide, le C en α de cette fonction acide aliphatique aura une densité électronique plus faible et fixera ainsi le réactif nucléophile (*59*). Par analogie avec les réactions précédentes on peut penser que la charge négative se localisera sur un

Tableau 9



sommet du noyau aromatique en ortho et para des méthoxyles. Il y aurait donc addition de la deuxième molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque sur la liaison éthylénique pour donner l'acide β-benzoyl propionique α-substitué **43**. A partir de cet acide, la réaction peut se passer selon trois processus analogues à ceux envisagés lors de la formation de la γ-spirodilactone saturée **6**.

a) la fonction cétone s'énolise et il y a déshydratation entre l'énol et la fonction acide aromatique en 6.

b) la déshydratation peut avoir lieu entre l'énol et la fonction acide aliphatique.

Ces 2 lactones peuvent éventuellement conduire à la γ-spirodilactone qui peut se former aussi selon c).

c) l'acide saturé **43** subit le phénomène de tautomérie "céto-lactolique" conduisant au lactol **44** qui se cyclise en γ-spirodilactone saturée α-substituée **45**.

2°) On peut d'autre part envisager que la 2e molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque s'additionnera sur le carbonyle cétonique comme pour la préparation de la phénolphtaléine à partir du phénol et de l'anhydride phtalique en présence de chlorure d'aluminium (*43*).

3°) On peut supposer enfin qu'il se forme le lactol **33** conduisant lui-même à la γ-spirodilactone insaturée **31** qui subirait la réaction habituelle de condensation des carbures aromatiques sur les lactones en présence de chlorure d'aluminium (*44,45*), la 2e molécule aromatique se condenserait sur la γ-lactone insaturée moins stable que le cycle phtalide comme nous l'avons déjà vu.

Le spectre IR du composé présentant des bandes à 1680 et 1780 cm^{-1} ne permet pas d'apporter de preuve quant à la structure bien qu'il soit cependant assez favorable à l'hypothèse 1 c.

Les hypothèses 1a, 1b, 2 et 3 avançant des structures présentant une double liaison éthylénique, alors que l'hypothèse 1 c correspond à une lactone saturée, une étude par R M N devrait apporter la réponse cherchée.

Le produit est très peu soluble dans la plupart des solvants ; nous avons réalisé son spectre dans le DMSO deutérié. Il semble qu'il y ait un système $-\overset{|}{C}H-CH_2-$ s'étalant entre 2,4 et 5,3 . 10^{-6}, en partie masqué par les singulets des méthoxyles aromatiques à 3,68, 3,74 et 3,81 . 10^{-6}. L'absence de signaux autres que ceux correspondant aux protons benzéniques dans la région des protons éthyléniques semble confirmer l'hypothèse 1c, tout comme l'étude IR. Les réactions chimiques suivantes effectuées sur le composé sont aussi favorables à la structure de l'hypothèse 1c.

II – Estérification.

L'estérification de ce composé par l'alcool méthylique en milieu acide conduit à un corps absorbant en IR à 1700, 1725 et 1765 cm^{-1}.

Nous avons groupé dans le tableau **10** (p.83) les différentes structures alors possibles comme conséquence des hypothèses 1a, 1b, 1c, 2 et 3. Dans les 3 premières, les mécanismes réactionnels correspondants sont identiques à ceux proposés pour l'estérification de la lactone succinique dans le tableau **2** et ne sont pas répétés dans le cas présent.

L'analyse $C_{25}H_{28}O_{11}$ élimine les esters qui se seraient formés, selon le mécanisme envisagé à partir des composés correspondant aux hypothèses 1a, 2 et peut-être 3.

D'autre part, le spectre IR s'accorde assez bien avec l'ester provenant du corps résultant de l'hypothèse 1c, de même que le spectre de RMN, réalisé dans le chloroforme deutérié : signal à 2,95 . 10^{-6} correspondant au méthoxyle en position 3 sur le cycle phtalide tout comme en série succinique, et absence de système éthylénique AB.

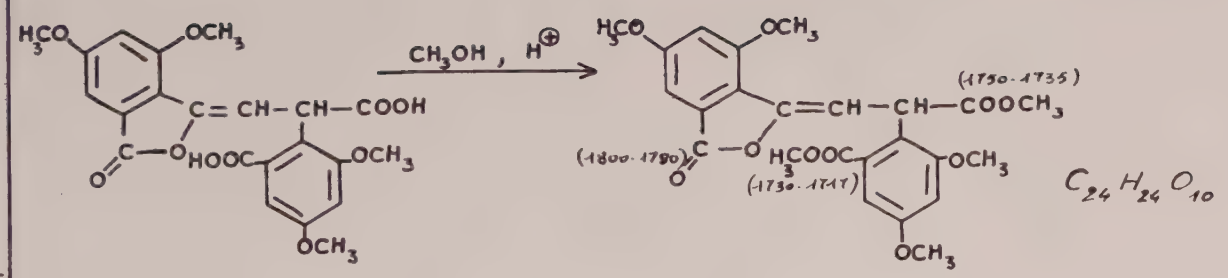
Enfin, une raison supplémentaire et décisive nous pousse à rejeter l'hypothèse conduisant à l'ester 1b : ce dernier a pu être obtenu par une autre voie et se révèle être différent.

III – Action de la soude.

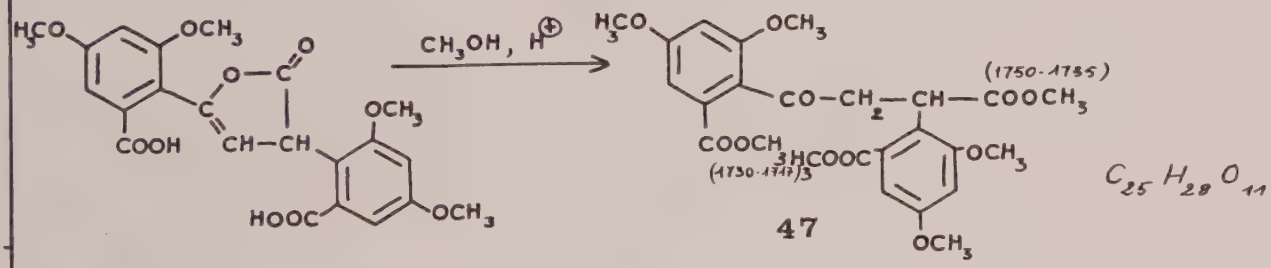
L'action de la soude à 10 % sur la γ-spirodilactone **45** conduit au lactol **44** comme le confirme le spectre IR qui présente bien les bandes d'absorption du cycle hydroxyphtalide à 1750 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) et 3350 cm^{-1} (ν_{OH}).

Tableau 10

1a

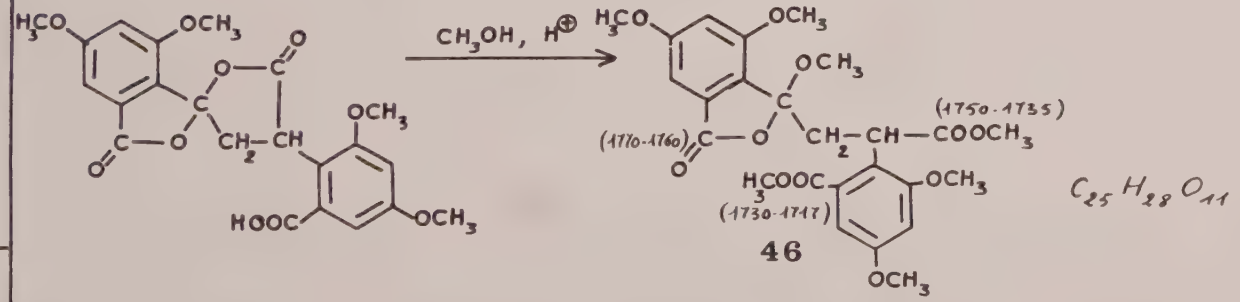


1b



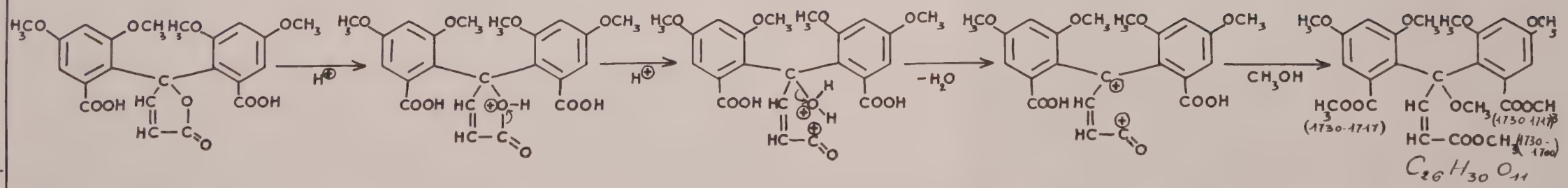
47

1c

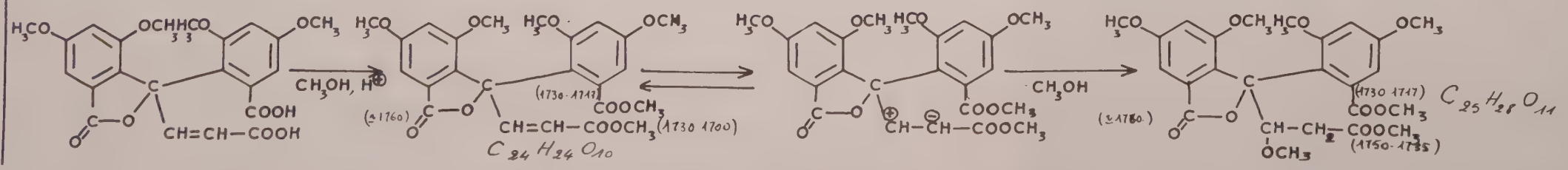


46

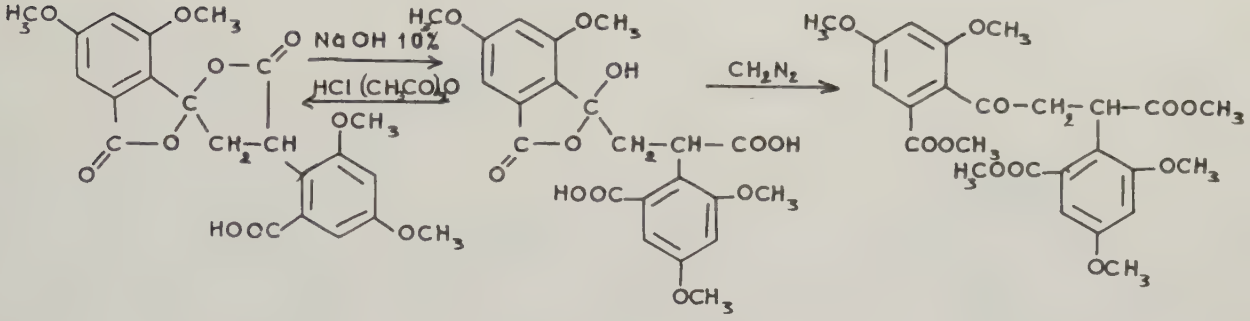
2



3



Ce lactol traité par une solution éthérée de diazométhane conduit à l'ester γ-cétonique normal **47**.



45 **44** **47**

Le spectre IR de cet ester **47** présente dans le domaine d'absorption des carbonyles une bande large et intense à 1725 cm^{-1} et l'étude en RMN montre l'absence de singulet à 2,95 . 10^{-6}, déplacement chimique, d'un méthoxyle fixé en 3 sur le cycle phtalide.

IV – Cyclisation du lactol **44**.

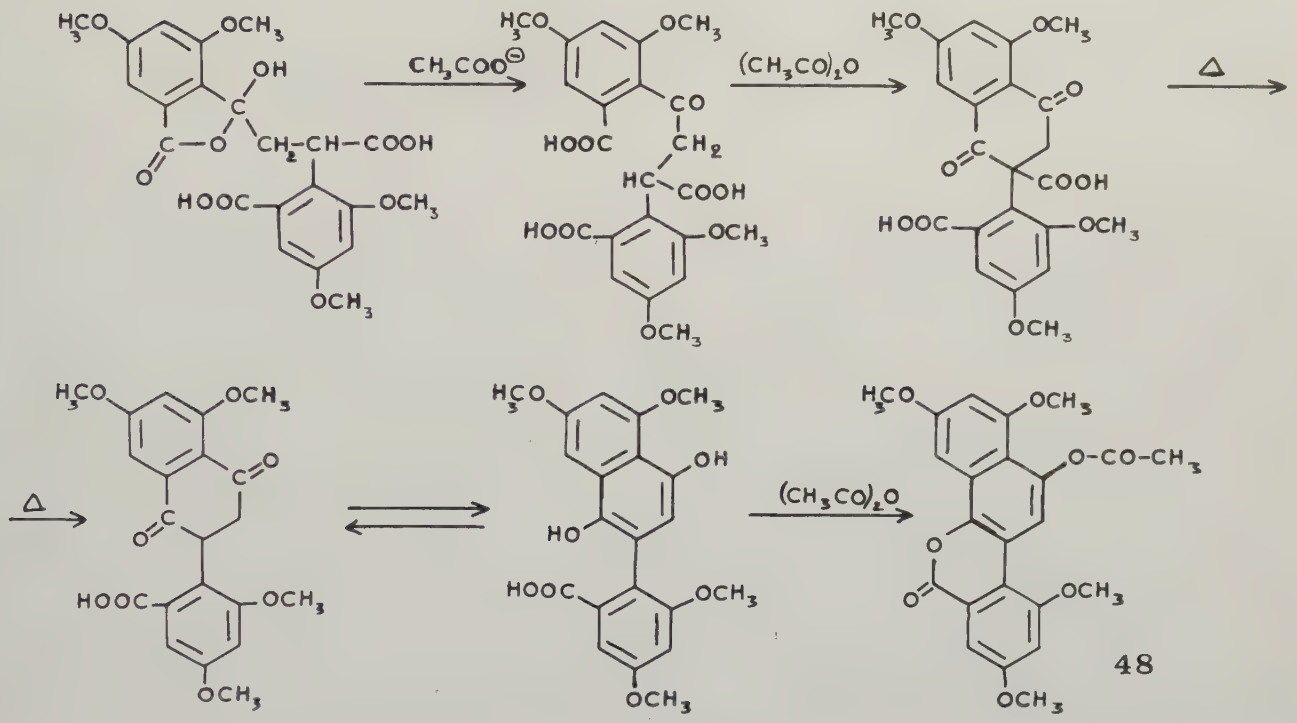
Ce lactol traité à reflux par l'acide chlorhydrique concentré ou par l'anhydride acétique se recyclise en γ-spirodilactone substituée **45**.

Si on essaie de lactoniser ce lactol comme en série succinique, par l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, on n'obtient pas la γ-spirodilactone **45** mais un composé cristallisant en paillettes jaunes pâles fondant à 238°.

Dans les mêmes conditions, cette réaction ne se produisant pas en série succinique, on peut en déduire que le 2e cycle aromatique intervient et peut-être plus particulièrement la fonction acide aromatique. De plus cette réaction ne se produit pas en l'absence d'acétate de sodium, ce dernier tamponne donc peut-être le milieu, de telle sorte que le cycle lactol s'ouvre en acide γ-cétonique comme nous le verrons dans la quatrième partie de ce travail.

L'analyse et la détermination de la masse moléculaire par spectrographie de masse permettent d'attribuer à ce composé la formule $C_{23}H_{20}O_8$.

Les spectres IR et de RMN mettent en évidence un groupement acétate et le spectre de RMN présente un singulet à 8,24 . 10^{-6} correspondant à un proton qui pourrait être un proton benzénique déblindé par un groupement acétate (*46*)



48

La réaction se faisant à reflux, la (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl)-2 carboxy-2 dihydro-2,3 diméthoxy-5,7 naphtoquinone-1,4 perd une molécule de gaz carbonique et par énolisation s'aromatise en un diphénol dont un groupement hydroxyle est acétylé tandis que l'autre par déshydratation avec le carboxyle aromatique libre voisin conduit à une coumarine substituée **48**.

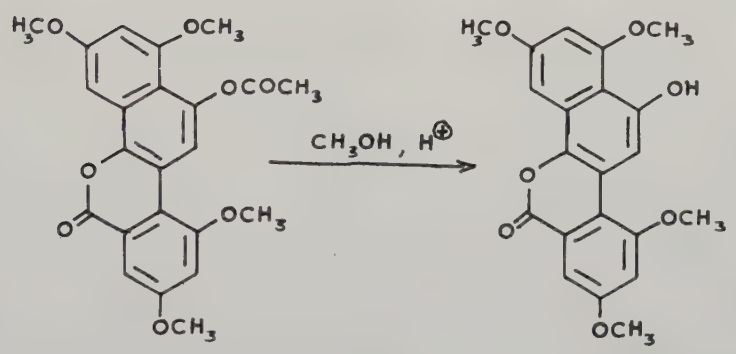
Cette structure semble en accord avec le spectre IR, qui présente la bande acétyle à 1760 cm^{-1} et la bande d'absorption du carbonyle de δ-lactone α,β-insaturée (1730 - 1717 cm^{-1}) à 1725 cm^{-1}, ainsi qu'avec l'étude en RMN réalisée dans le chloroforme deutérié.

Le spectre de RMN révèle la présence d'un groupement acétyle à 2,35 . 10^{-6} et, comme nous l'avons déjà signalé, un singulet à 8,24 . 10^{-6} correspondant au proton benzénique en ortho du groupement acétylé. Il y a disparition totale du système $-\underset{|}{CH}-CH_2-$ du produit de départ.

Pour préciser la structure de cette coumarine nous avons essayé d'en faire quelques dérivés. Tout d'abord nous avons cherché à hydrolyser la fonction acétate.

L'action de l'alcool méthylique en milieu acide sulfurique sur le composé **48** conduit à un composé jaune vif **49** de point de fusion élevé : 286°, très peu soluble dans tous les solvants utilisés, d'où l'impossibilité d'en réaliser le spectre de R M N.

Le spectre I R présente une bande fine à 3405 cm^{-1}, attribuable à un hydroxyle phénolique, et une bande à 1710 cm^{-1} correspondant au carbonyle du cycle coumarine ; la bande acétyle à 1760 cm^{-1} a disparu. Cette structure phénolique est confirmée d'une part par l'analyse et d'autre part par la détermination de la masse moléculaire (382) par spectrographie de masse.



48 **49**

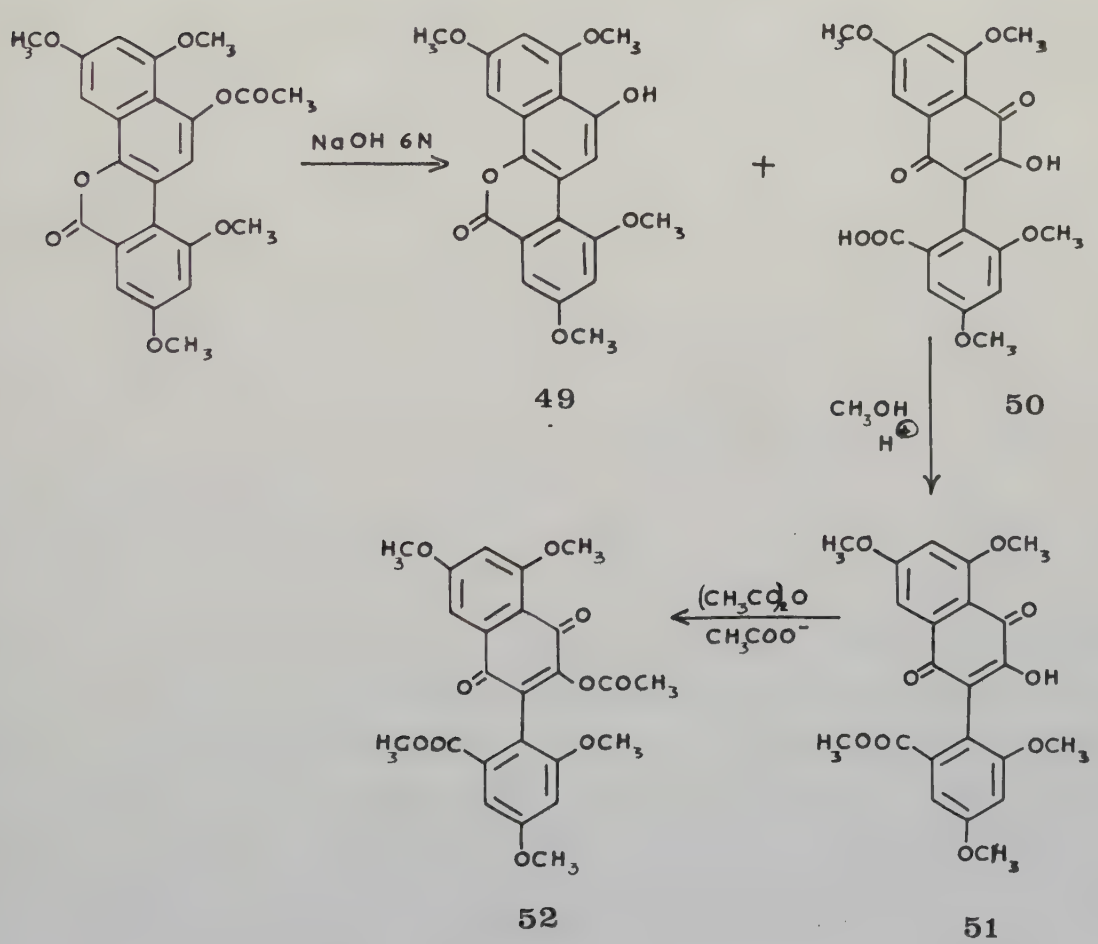
L'action de la soude 6 N à reflux sur la coumarine **48** conduit à deux composés : le dérivé hydroxylé **49** prépondérant et un composé jaune orangé **50** fondant à 252°. Le spectre de R M N de ce dernier réalisé dans le D M S O deutérié, montre la disparition de la bande acétyle et du proton à 8,24 . 10^{-6}.

Par ailleurs, l'action de la soude 6 N sur le dérivé **49** permet d'obtenir une faible quantité du composé **50**, le composé hydroxylé **49** étant récupéré en grande partie.

L'analyse et le spectre de masse (M : 414) permettent d'attribuer au composé **50** la formule brute : $C_{21}H_{18}O_9$.

Le spectre IR présente à 1645 cm^{-1} une bande qui pourrait être attribuée à un ou plusieurs carbonyles cétoniques, les bandes à 1710 et 3520 cm^{-1} étant attribuées respectivement à des fonctions acide et hydroxyle phénolique. Cette fonction acide est d'ailleurs mise en évidence par estérification : on isole ainsi un composé **51** jaune fondant à 212° de formule $C_{22}H_{20}O_9$.

Ces différents éléments nous ont amené à proposer pour le dérivé **50** une structure naphtoquinone hydroxylée.

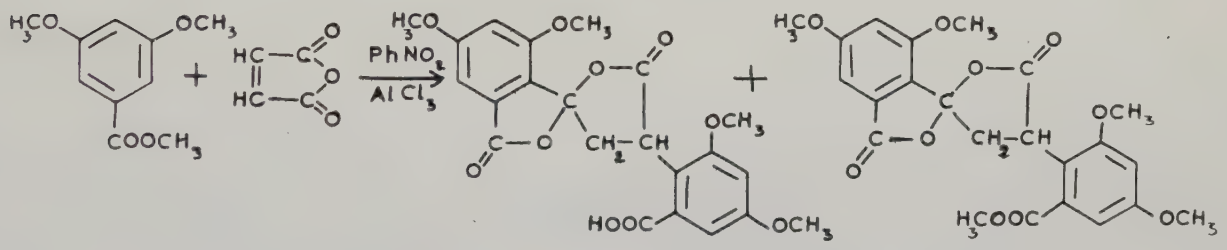


Nous avons essayé d'acétyler la fonction hydroxyle. Nous avons donc fait agir l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium sur l'ester **51** plutôt que sur le composé **50** afin d'éviter une cyclisation entre l'hydroxyle et la fonction acide.

Le spectre IR de l'ester **51** présente bien la bande cétonique des quinones à 1660 cm^{-1} et la bande ester à 1710 cm^{-1}. Le dérivé acétylé **52** de cet ester présente toujours les bandes cétoniques et ester à 1660 et 1705 cm^{-1} et une bande supplémentaire à 1765 cm^{-1} correspondant au carbonyle acétyle.

B - Sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle.

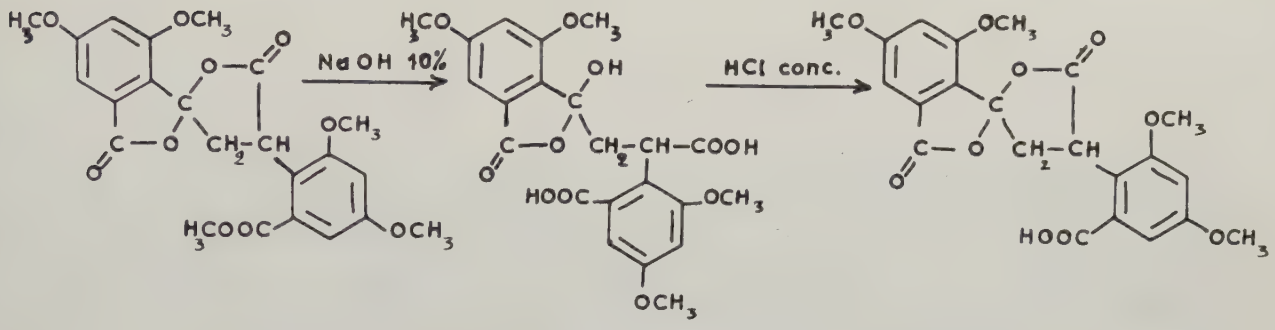
En réalisant la condensation de l'anhydride maléique sur l'ester méthylique de l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans les mêmes conditions que précédemment, on isole deux produits : l'un est la γ-spirodilactone substituée **45** et l'autre, de formule $C_{23}H_{22}O_{10}$, révèle en IR des bandes d'absorption à 1705 et 1780 cm^{-1}. Le spectre IR ne diffère donc de celui du composé **45** dans la région d'absorption des carbonyles que par la position de la bande à 1705 cm^{-1} qui correspondrait à un carbonyle d'ester aromatique. D'autre part, la formule brute ne diffère, elle aussi, que d'un groupement méthylène. On peut donc supposer la réaction suivante :



45 **53**

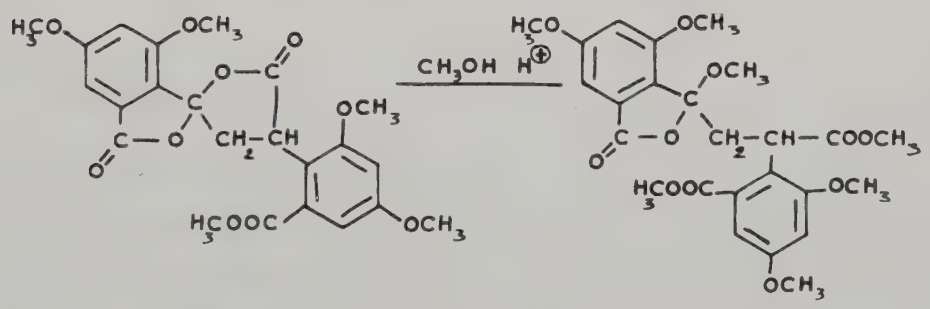
On peut envisager, pour la formation de ces deux γ-spirodilactones **45** et **53**, le passage par l'ester acide γ-cétonique **39** qui, sous l'action du chlorure d'aluminium plus soluble dans le nitrobenzène que dans le chlorure de méthylène, serait hydrolysé en acide γ-cétonique **32**. Celui-ci fixerait une 2e molécule aromatique, pour donner, selon que cette molécule serait sous forme acide ou ester respectivement les lactones **45** et **53**. On peut aussi envisager la formation tout d'abord de la lactone **53** dont la fonction ester serait en partie hydrolysée pour conduire à la lactone **45**.

Nous avons cherché à saponifier, par action de la soude diluée, la fonction ester de la lactone **53** pour former la γ-spirodilactone **45** mais quelles que soient les conditions opératoires, on aboutit toujours au lactol **44**. La cyclisation de ce lactol par l'acide chlorhydrique conduit ensuite à la γ-spirodilactone **45**.



53 **44** **45**

De même l'estérification de la γ-spirodilactone **53** par l'alcool méthylique en milieu sulfurique conduit au pseudo-ester **46**.



53 **46**

CHAPITRE III

SYNTHESES INDIRECTES DE γ-SPIRODILACTONES SUBSTITUEES.

A – *Condensation d'une 2e molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ou de son ester sur les différents intermédiaires obtenus lors des condensations de l'anhydride maléique dans le chlorure de méthylène.*

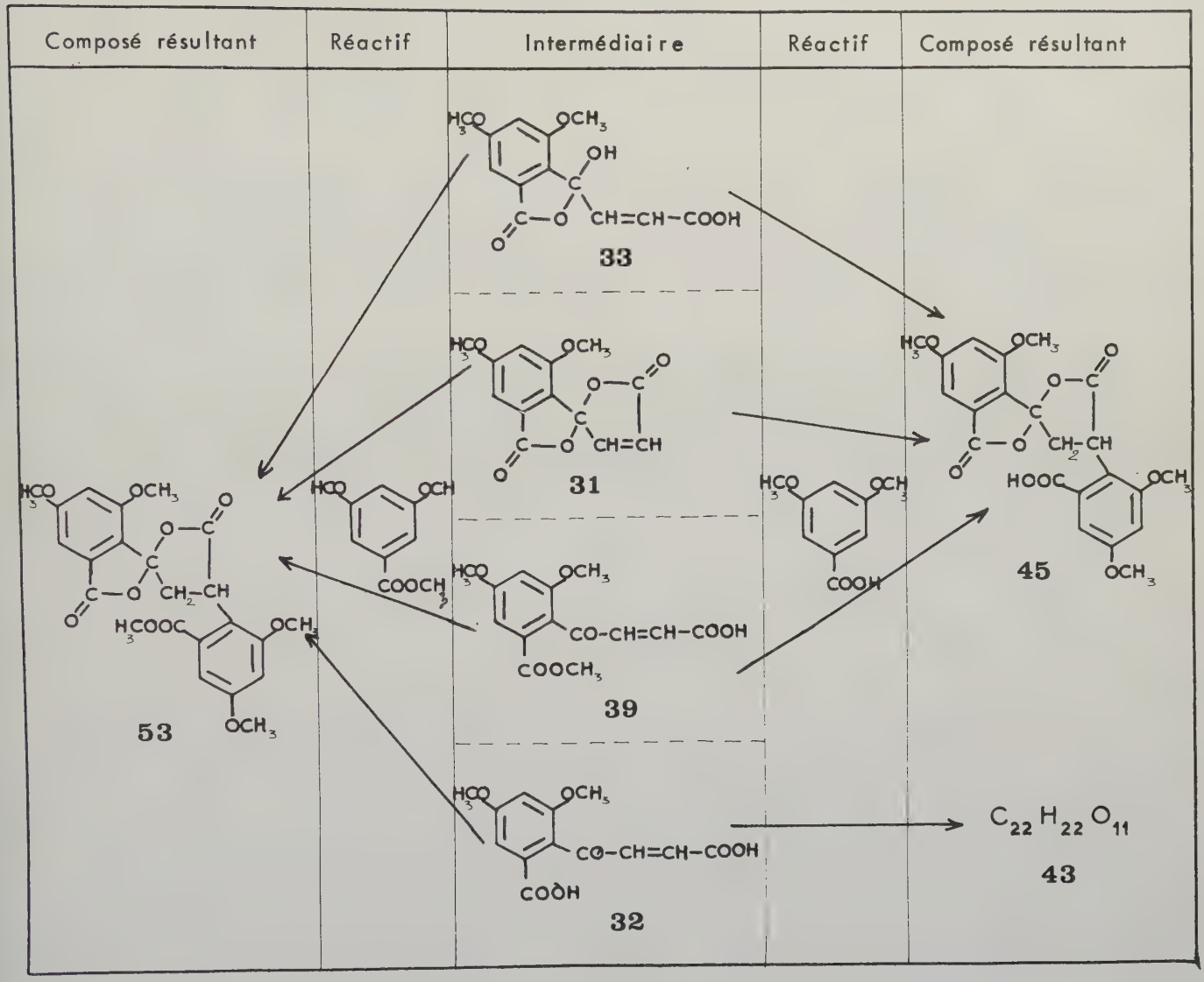
Nous venons d'expliquer la formation des γ-spirodilactones substituées **45** et **53** en faisant intervenir comme intermédiaires les produits obtenus lorsque nous effectuons nos condensations dans le chlorure de méthylène admettant que dans le nitrobenzène les réactions vont plus loin. Pour étayer cette hypothèse, nous avons cherché à accéder à ces γ-spirodilactones par condensation d'une deuxième molécule aromatique sur ces intermédiaires, dans le nitrobenzène, en présence de chlorure d'aluminium.

Nous disposons donc, à la suite des condensations réalisées dans le chlorure de méthylène entre l'anhydride maléique et l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ou son ester, de 4 composés susceptibles d'intervenir dans la formation des γ-spirodilactones substituées **45** et **53** :

– la γ-spirodilactone insaturée **31**
– le lactol insaturé **33**
– l'ester acide γ-cétonique **39**
– l'acide γ-cétonique **32**.

Si ces condensations sont réalisées dans le nitrobenzène entre une molécule de l'un quelconque des 3 premiers corps et une molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque, elles conduisent à la γ-spirodilactone substituée **45** (points de fusion identiques, spectres IR superposables). Mais si on fait agir la 2e molécule d'acide aromatique sur l'acide γ-cétonique **32**, on obtient un composé différent **43**, de formule $C_{22}H_{22}O_{11}$ qui correspond donc à la simple addition de la 2e molécule aromatique sur l'acide insaturé **32** sans déshydratation.

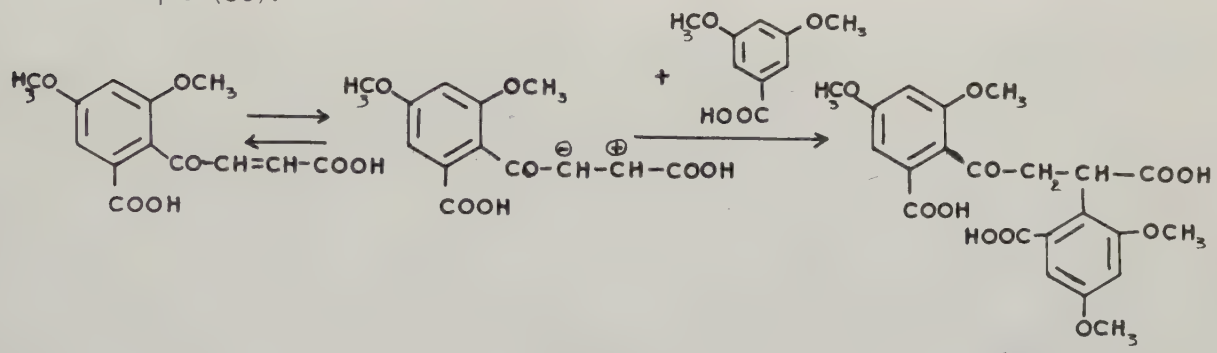
Tableau 11


Composé résultant
Réactif
Intermédiaire
Réactif
Composé résultant
33
31
39
32
53
45
43
$C_{22}H_{22}O_{11}$

Ces condensations réalisées entre ces mêmes intermédiaires et une molécule de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle conduisent dans tous les cas à la γ-spirodilactone substituée **53**.

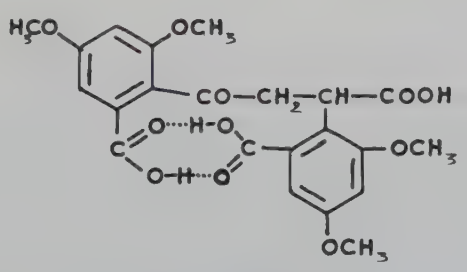
Nous avons rassemblé dans le tableau **11** (p. 91) ces différentes réactions.

On peut supposer pour le composé **43** la structure acide γ-cétonique α-substitué. Le carbonyle cétonique étant plus attracteur d'électrons que le carbonyle acide, la 2e molécule aromatique s'additionnera sur le C en α de la fonction acide aliphatique (*59*).



43

Les acides β-benzoyl propioniques, comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, ne peuvent être isolés sous forme ouverte ; ils passent immédiatement sous forme lactol et, dans les conditions où nous opérons, ce lactol lui-même se cyclise en γ-spirodilactone. Tel n'est pas le cas présentement. Or la condensation de la 2e molécule d'acide aromatique sur l'acide γ-cétonique **32** constitue le seul cas où nous avons ensemble les 2 fonctions acides aromatiques au stade acide, on peut donc supposer que dans le composé obtenu se produit une double chélation entre ces fonctions acides : liaisons du type de celles qui existent dans les formes dimères des acides carboxyliques :



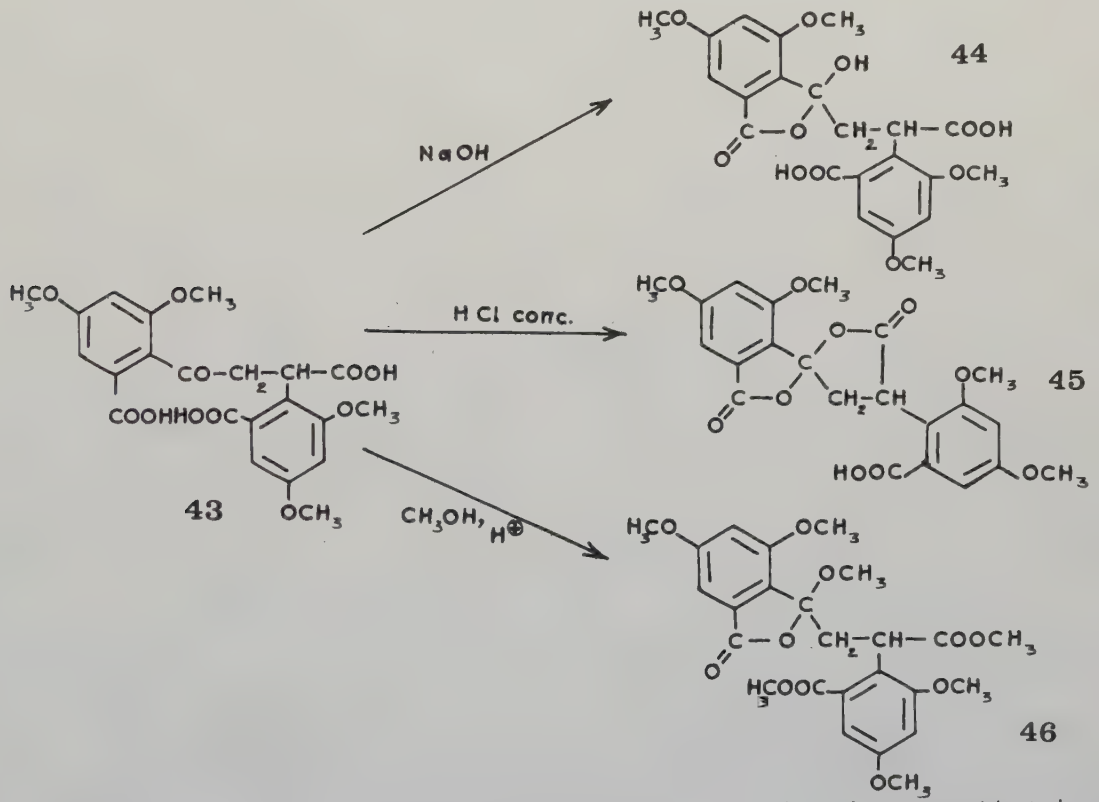
43

Ces fonctions étant donc en quelque sorte bloquées, ne peuvent participer à la formation du lactol qui donnerait ensuite la γ-spirodilactone **45**.

Il ne nous a pas été possible de mettre en évidence ces liaisons internes par IR car le produit n'est pas soluble dans les solvants requis pour ce genre d'étude. Mais le spectre U V réalisé dans l'acétonitrile ou dans le méthanol semble prouver la présence d'un carbonyle cétonique, il montre en effet un maximum à 244 n m ($\varepsilon \simeq 25.000$) alors que le lactol **44** présente un maximum à 250 n m ($\varepsilon \simeq 5700$). Ces spectres sont présentés p. 94 (Fig. 10, 11).

Le composé **43** traité par la soude conduit au lactol **44** et sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré à la γ-spirodilactone **45**.

L'alcool méthylique en milieu acide conduit au pseudo-ester **46**.



L'obtention du composé **43**, qui selon toute logique doit donc être un acide β-benzoyl propionique α-substitué, et qui conduit à la γ-spirodilactone **45**, semble montrer que cette γ-spirodilactone est bien substituée en α sur le cycle γ-lactonique aliphatique.

Spectres U.V des composés 43 et 44

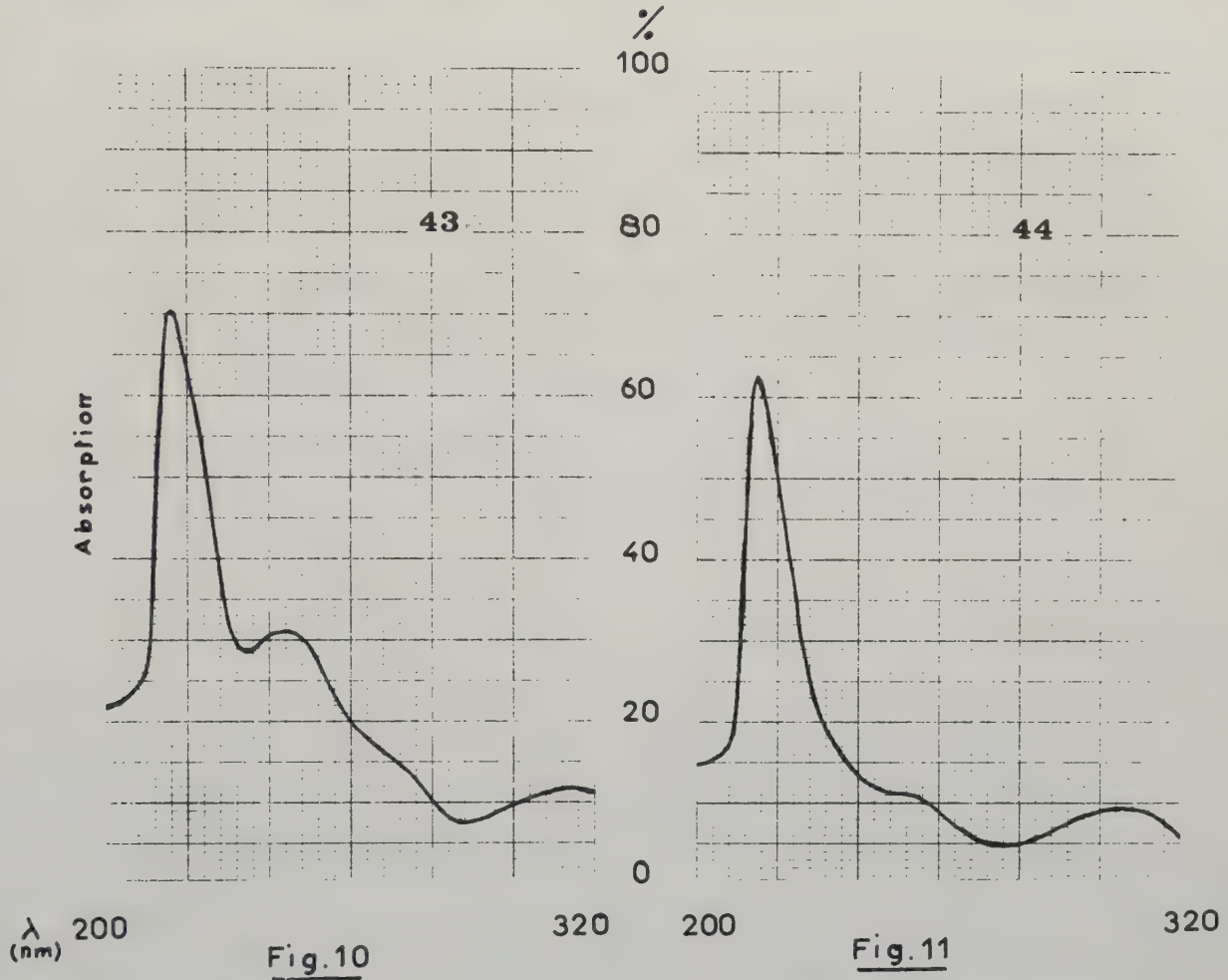
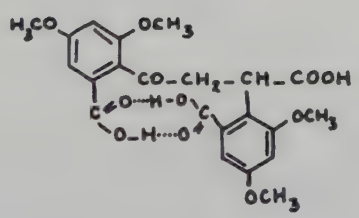
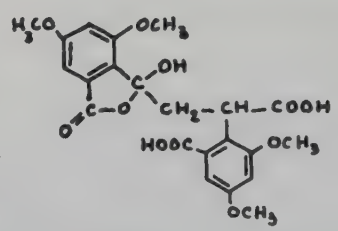


Fig.10

Fig.11





Solvant : CH_3CN

Si dans cette réaction et dans la condensation de l'acide aromatique sur l'ester acide γ-cétonique **39** le processus semble logique, les deux condensations sur le lactol et la γ-spirodilactone insaturés **33** et **31** sont plus étranges.

En effet, dans le cas du lactol **33**, on devrait obtenir un lactol propionique β-substitué car, le carbonyle cétonique ayant disparu, c'est le carbonyle acide aliphatique qui joue un rôle attracteur d'électrons prépondérant.

Dans le cas de la γ-spirodilactone insaturée **31**, il devrait il y avoir soit ouverture du cycle γ-lactonique aliphatique (hypothèse 3 du tableau **9** (p. 80), soit addition directe sur la liaison éthylénique de ce cycle γ-lactonique aliphatique.

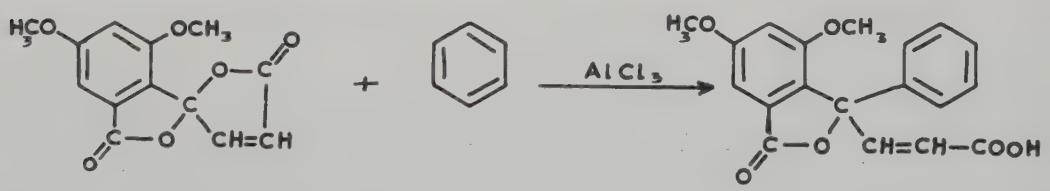
Pour éclaircir ce problème nous avons réalisé un certain nombre de condensations, sur l'ester acide γ-cétonique **39** et la lactone **31**, de noyaux aromatiques plus simples, tels que le benzène et le résorcinol diméthylé.

B – *Condensations du benzène et du résorcinol diméthylé.*

1° – Condensation du benzène.

a) - Sur la γ-spirodilactone **31**.

Avec la γ-spirodilactone insaturée **31**, à température ambiante en présence de chlorure d'aluminium, le benzène lui-même servant de solvant, il y a ouverture du cycle lactonique insaturé et non addition sur la liaison éthylénique. Cette structure est confirmée par les spectres IR et de RMN.

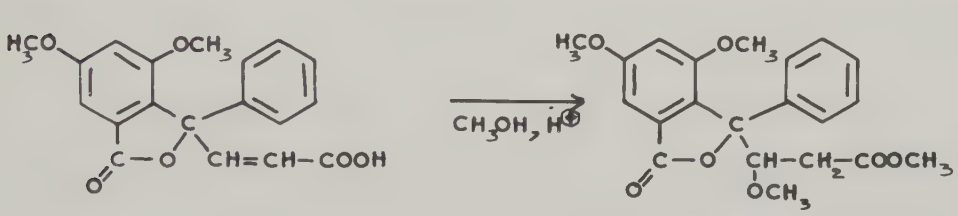


54

Le spectre IR, réalisé dans le bromure de potassium, présente les bandes carbonyles de la fonction acide aliphatique α, β-insaturé et du cycle phtalide respectivement à 1705 et 1760 cm^{-1}.

Le spectre de R M N, réalisé dans le D M S O deutérié, présente un système A B centré à 5,50 . 10^{-6} ; le couplage étant de 10 Hz il s'agit d'une structure cis. Le passage du couplage de 6 Hz dans la γ-spirodilactone **31** (structure cyclique cis) à 10 Hz dans l'acide **54** montre bien qu'il y a ouverture du cycle et d'autre part que le système A B est déplacé vers les champs forts car il passe de 7,16 . 10^{-6} à 5,50 . 10^{-6}, déplacement qui doit être dû à un blindage du noyau benzénique.

L'estérification de l'acide β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique **54** par l'alcool méthylique en milieu acide conduit à un ester saturé. Il semble donc qu'il y ait addition d'une 2e molécule d'alcool sur la liaison éthylénique, réaction décrite par Scott et Lutz dans le cas de l'acide β-(p. bromobenzoyl) acrylique (*47*) et observée au laboratoire par Guilloton dans l'estérification de l'acide β-(hydroxy-2 méthoxy-4 benzoyl) acrylique (*48*). On doit donc obtenir le β-méthoxy β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionate de méthyle **55**



55

Cette addition ne se faisant pas pour le lactol insaturé **33**, il faut supposer, ici, qu'elle est favorisée par la présence du noyau benzénique en position 3.

La saturation de la liaison éthylénique est confirmée par le spectre de R M N qui ne présente plus de système A B éthylénique mais révèle à 3,06 . 10^{-6} un signal dû au méthoxyle fixé en β. Le spectre I R présente à 1730 et 1760 cm^{-1} des bandes correspondant à l'absorption des carbonyles ester aliphatique saturé et phtalide. Les spectres de R M N des composés **54** et **55** sont présentés p. 97 (Fig .12-13).

b) - Sur l'ester acide γ-cétonique **39**.

Quand on condense le benzène sur l'ester acide γ-cétonique **39** on obtient la γ-spirodilactone substituée **56**.

La réaction se faisant dans le benzène à reflux (à température ambiante, il n'y a pas de réaction) il y a déméthylation totale du composé. On peut supposer qu'il y a

54

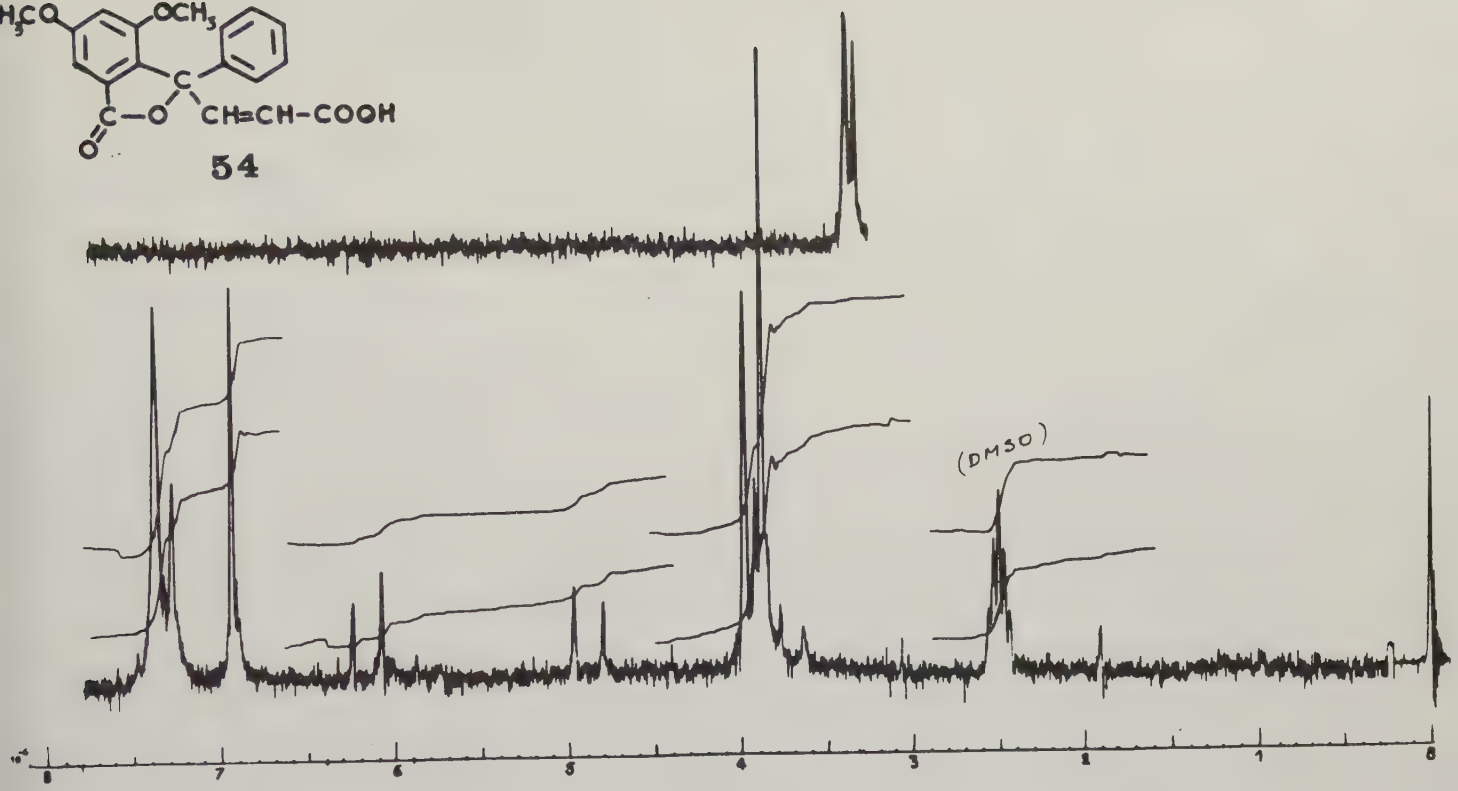
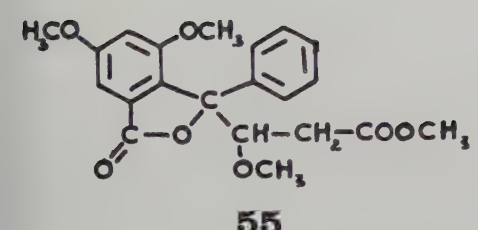


Fig. 12



55

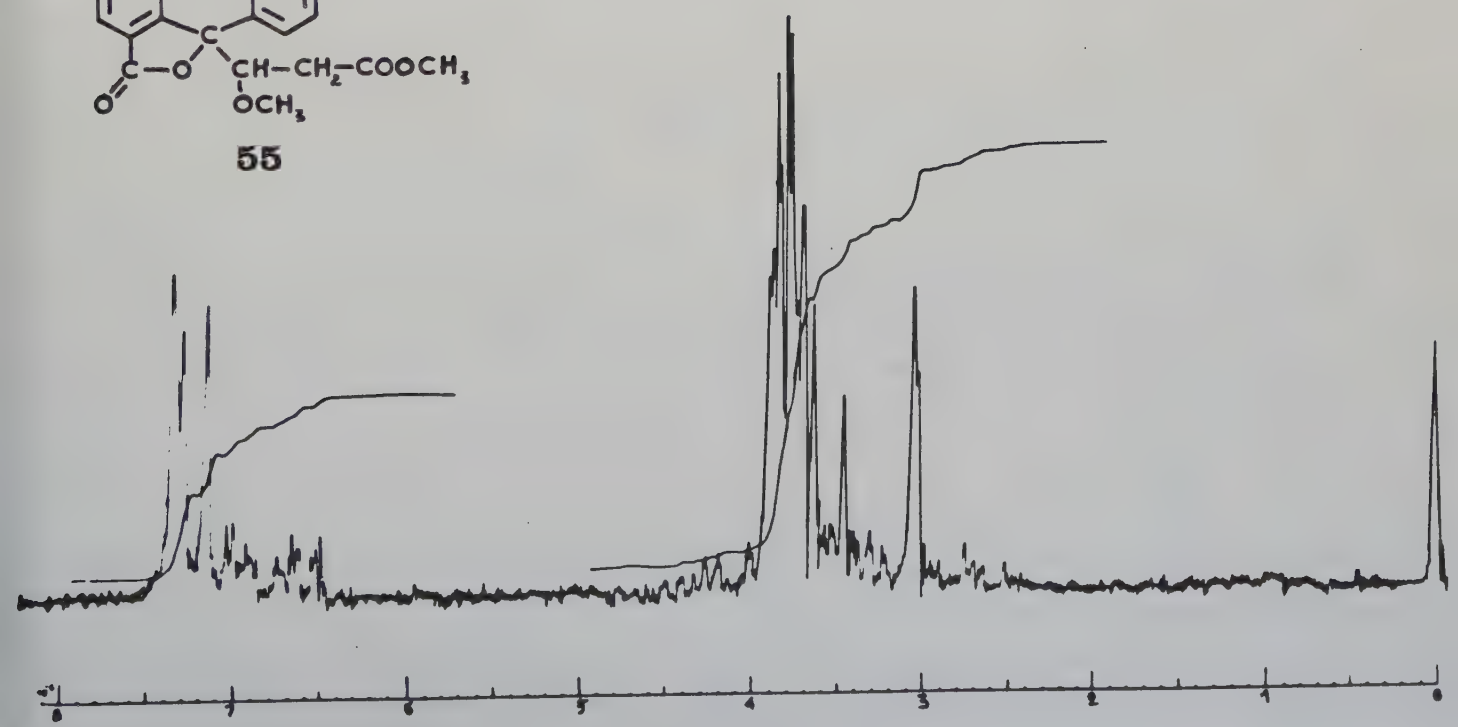
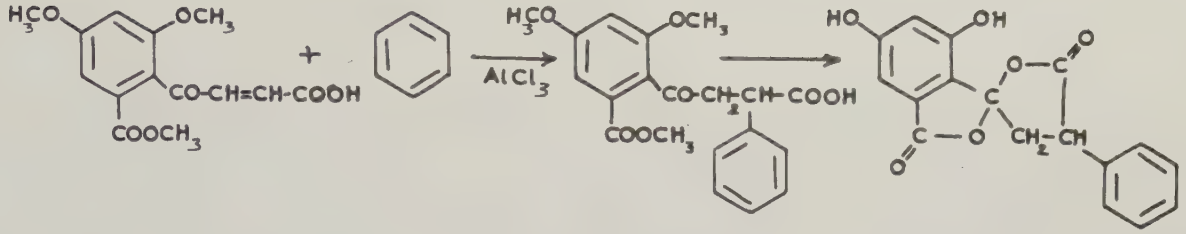


Fig. 13

d'abord addition du noyau benzénique sur la liaison éthylénique, puis hydrolyse et cyclisation en γ-spirodilactone **56**.



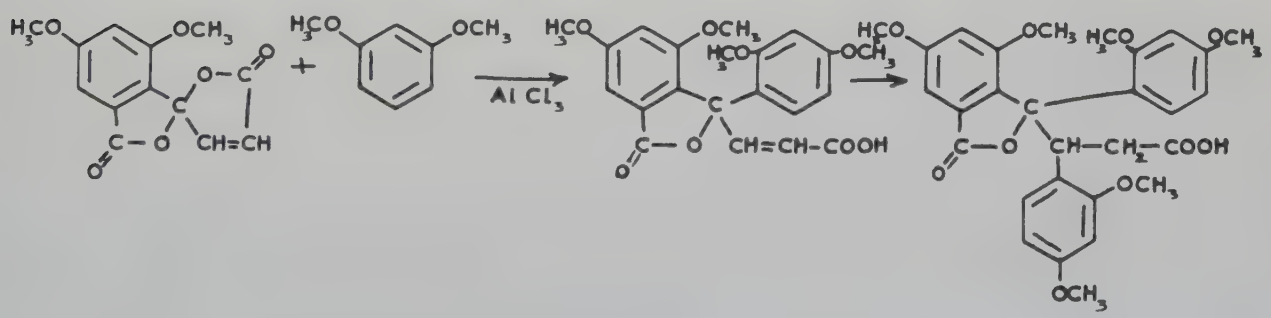
56

On obtiendrait ainsi la γ-spirodilactone **56** correspondant à l'acide α-phényl β-(trihydroxy-3,4,6 phtalidyl) propionique. Des déméthylations par le chlorure d'aluminium dans le benzène à reflux, ont été signalées dès 1894 par Radziewanoski (*49*). Le spectre IR de ce composé ne présente dans le domaine d'absorption des carbonyles qu'une seule bande à 1765 cm^{-1}.

2° – Condensations du résorcinol diméthylé.

a) - Sur la γ-spirodilactone **31**.

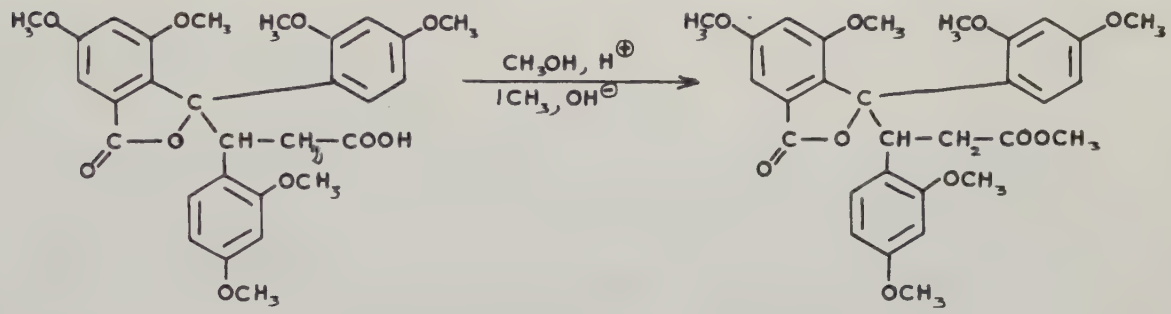
Avec la spirodilactone **31**, à température ambiante, il y a bien ouverture du cycle lactonique mais d'autre part addition sur la double liaison éthylénique d'une deuxième molécule de résorcinol diméthylé. On peut supposer, d'après la réaction précédente avec le benzène, qu'il y a d'abord ouverture du cycle. Par suite de la présence des deux méthoxyles sur le noyau aromatique, la réactivité de celui-ci est accrue par rapport à celle du benzène et c'est pourquoi dans le cas présent la réaction se poursuit :



57

Nous n'avons pas de preuves, en fait, que l'addition de la 2e molécule se fasse en β. S'il y a bien d'abord ouverture du cycle aliphatique, on se trouve dans le cas d'une liaison éthylénique dont les électrons sont attirés par le carbonyle de la fonction acide aliphatique, tout comme pour l'estérification du composé **54**.

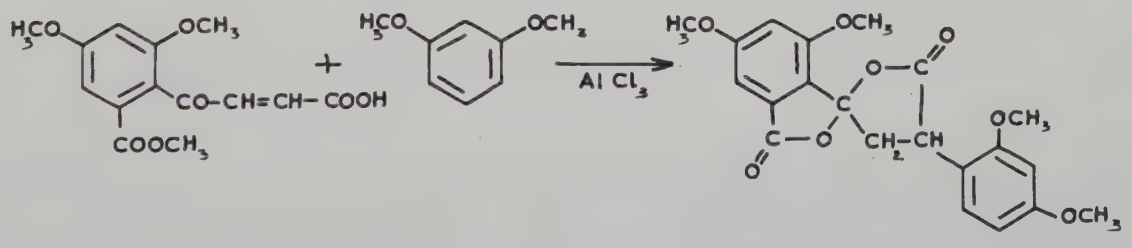
On obtiendrait ainsi l'acide β-(diméthoxy-2", 4" phényl) β-[(diméthoxy-2', 4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionique **57** qui, estérifié par l'alcool méthylique en milieu acide ou par l'iodure de méthyle en milieu basique, conduirait au β-(diméthoxy-2", 4" phényl) β-[(diméthoxy-2', 4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionate de méthyle **58**



58

b) - Sur l'ester acide γ-cétonique **39**.

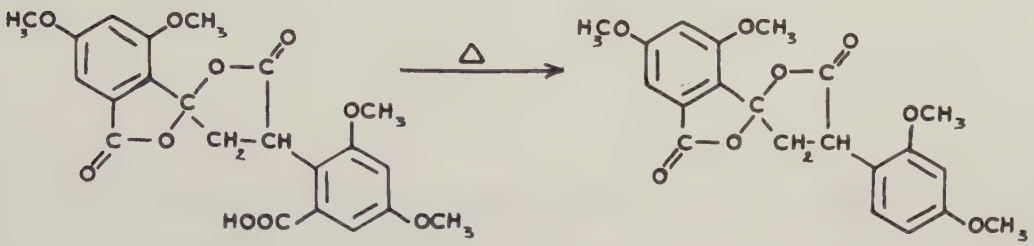
Avec l'ester acide γ-cétonique **39** il y a addition sur la liaison éthylénique et lactonisation comme dans la condensation avec le benzène. On obtient ainsi la γ-spirodilactone **59** correspondant à l'acide α-(diméthoxy-2', 4' phényl) β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique.



59

Nous supposons pour la formation de cette γ-spirodilactone substituée **59** le même mécanisme que celui proposé pour la formation de la γ-spirodilactone **56**.

Un produit qui semble analogue peut être obtenu par chauffage de la γ-spirodilactone **45** qui subirait ainsi une décarboxylation : les analyses sont proches, les spectres IR sont semblables et le point de fusion de mélange n'est pas abaissé



59

C – *Condensations diverses.*

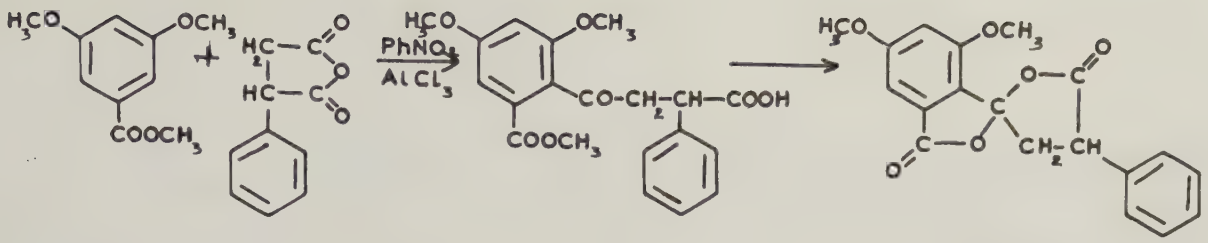
La condensation de l'anhydride succinique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ou son ester dans le nitrobenzène conduisant à une γ-spirodilactone saturée **6**, nous avons pensé qu'en faisant la même réaction avec, cette fois-ci, un anhydride succinique substitué il devait être possible d'isoler une γ-spirodilactone substituée.

Nous avons ainsi essayé d'obtenir la γ-spirodilactone substituée **56** par action de l'anhydride phényl succinique.

La réaction n'a été positive que dans le cas de la condensation de l'anhydride phényl succinique avec le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium. Nous avons ainsi isolé la γ-spirodilactone **60** correspondant à l'acide α-phényl β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique.

Les condensations de l'anhydride phényl succinique avec les composés aromatiques dans le nitrobenzène conduisent en général à une très forte majorité d'acide α-aryl β-benzoyl propionique (*50*).

On peut donc admettre qu'il en est de même ici et qu'il se forme d'abord l'acide α-phényl β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique qui s'hydrolyse, passe sous forme lactol en γ-spirodilactone **60**.



80

Les essais réalisés dans d'autres solvants, tels que le sulfure de carbone et le chlorure de méthylène, ont été négatifs.

Nous avons essayé d'éthérifier à l'état de méthoxyles les hydroxyles phénoliques de la γ-spirodilactone **56**. Par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin nous n'avons obtenu que des produits goudronneux qu'il nous a été impossible de pufifier.

Avec l'anhydride diméthoxy-2,4 phényl succinique obtenu selon Rice (*42*) tous nos essais de condensation pour obtenir le composé **59** ont échoué.

Nous avons d'autre part cherché à condenser le benzène et le résorcinol diméthylé sur la γ-spirodilactone insaturée **31**, dans le nitrobenzène cette fois, toujours en présence de chlorure d'aluminium pour voir s'il n'y aurait pas dans ces conditions, addition sur la liaison éthylénique sans ouverture du cycle γ-lactonique aliphatique. On obtient ainsi un produit blanchâtre qui, par cristallisation dans les solvants, donne une laque qu'il ne nous a pas été possible de purifier. Le spectre IR réalisé dans le bromure de potassium sur le produit brut révèle dans le domaine d'absorption des carbonyles une seule bande vers 1780 cm^{-1}.

L'ester acide γ-cétonique **39**, de son côté, dans le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium, donne un composé apparemment identique.

D - *Conclusions*.

D'après ces réactions il semble donc que lors des condensations de la 2e molécule d'acide aromatique dans le nitrobenzène sur l'ester acide γ-cétonique **39**, ce dernier ne passe pas au stade γ-spirodilactone **31** avant l'addition de la molécule acide. Il y a en fait addition sur la liaison éthylénique de l'ester acide γ-cétonique **39** pour

donner un acide α-aryl β-benzoyl propionique qui se cyclise en lactol puis en γ-spirodilactone substituée **45**.

De même les condensations réalisées sur la γ-spirodilactone **31** et le lactol **33** insaturés conduisent à la γ-spirodilactone **45**.

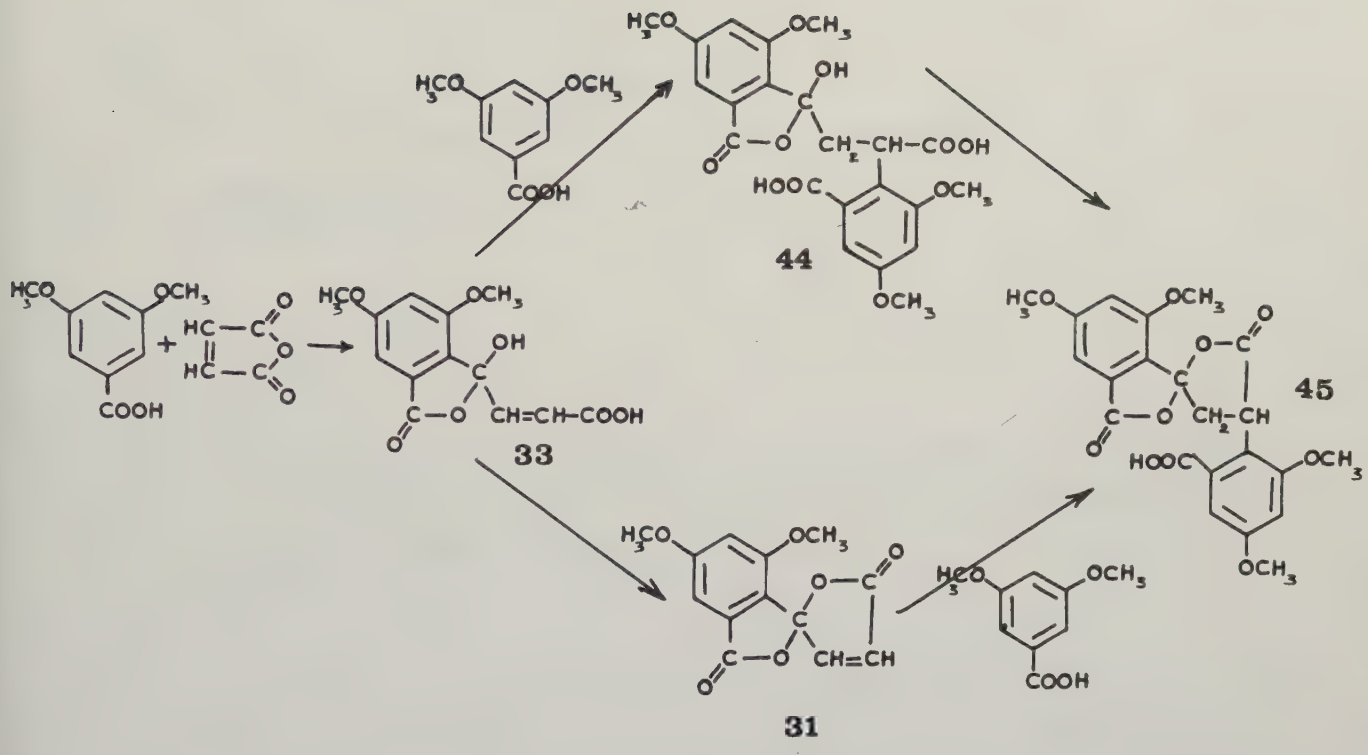
Le composé **43** qui résulte de l'addition de la 2e molécule aromatique sur le C en α de la fonction acide aliphatique conduit à la γ-spirodilactone **45** et à des dérivés communs tels que l'ester **46** et le lactol **44**. D'autre part la γ-spirodilactone **59** provenant de l'addition du résorcinol diméthylé sur le C en α de la fonction acide de l'ester acide γ-cétonique **39** paraît être identique à celle obtenue par décarboxylation de la γ-spirodilactone **45**.

Toutes ces réactions, ainsi que celle de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium sur le lactol **44** pour conduire à la coumarine **48**, semblent montrer que le substituant dans les γ-spirodilactones **45** et **53** est fixé en α du carbonyle du cycle γ-lactonique aliphatique.

Les réactions sont effectuées dans le nitrobenzène. Or il a été déjà signalé (*50*) que ce solvant, qui est ionisant, altère la distribution électronique sur l'atome de carbone du carbonyle dans la condensation d'un anhydride succinique substitué avec un carbure aromatique où la relation entre le caractère du substituant et la structure de l'acide aroyl propionique substitué obtenu ne tient plus. D'autre part Mathieu et Allais (*51*) indiquent que la formation de complexes volumineux du chlorure d'aluminium expliquerait l'orientation particulière prise par les réactions de Friedel et Crafts dans certains solvants.

Ce problème de l'orientation de l'addition des carbures aromatiques sur les acides β-aroyl acryliques en présence de chlorure d'aluminium paraît donc délicat et non encore résolu avec certitude. Aussi est-il actuellement tout spécialement étudié au laboratoire et si les résultats obtenus sont suffisamment concluants fera l'objet d'une nouvelle thèse.

Nous proposons donc l'hypothèse suivante pour la condensation de l'anhydride maléique sur l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans le nitrobenzène bien qu'elle soit encore assez fragile.

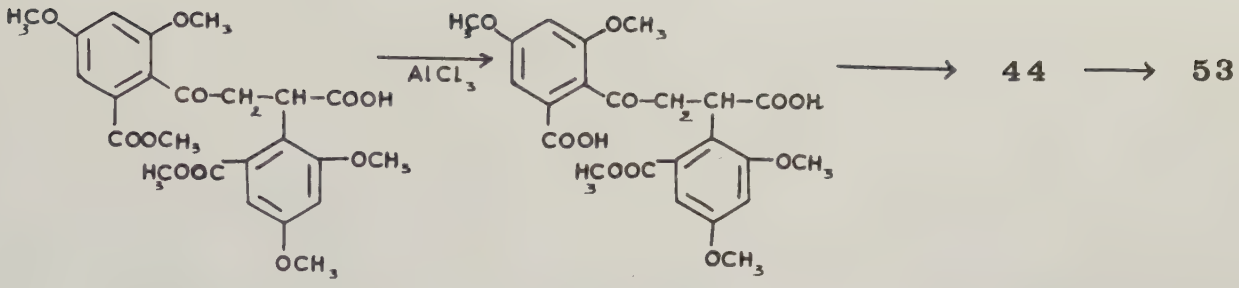


On suppose qu'il se forme tout d'abord le lactol insaturé **33** à partir duquel la réaction peut se passer de 2 façons :

– ou il y a lactonisation de ce lactol en γ-spirodilactone insaturée **31** dont la double liaison éthylénique fixerait une 2e molécule d'acide aromatique pour conduire à la γ-spirodilactone **45**

– ou il y a addition de la 2e molécule d'acide aromatique sur la double liaison éthylénique du lactol **33** avec formation du lactol saturé substitué **44** qui se cycliserait en γ-spirodilactone **45**.

Dans le cas de la condensation de l'anhydride maléique sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle, il se forme certainement l'ester acide γ-cétonique **39** sur la double liaison éthylénique duquel se fixerait la 2e molécule d'ester ou d'acide aromatique. L'hydrolyse de cet ester acide saturé **61** permettrait ensuite le passage à la γ-spirodilactone **53**. Pour expliquer l'hydrolyse partielle de cet ester **61** par $AlCl_3$, on peut penser que l'hydrolyse de la fonction ester, en ortho du carbonyle cétonique attracteur d'électrons est facilitéegrâce à ce dernier.



61

On peut expliquer la formation de la γ-spirodilactone **45** dans cette réaction par une hydrolyse partielle de l'ester de départ en acide et on se retrouve ainsi dans le cas de la condensation de l'anhydride maléique avec l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque.

Pour la formation des 2 γ-spirodilactones **45** et **53**, nous aurions pu envisager, comme dans le cas de la condensation du résorcinol diméthylé avec l'anhydride maléique selon Rice (*42*), la formation d'un anhydride succinique substitué : l'anhydride (diméthoxy-2,4 carboxy-6 phényl) succinique ou l'anhydride (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 phényl) succinique qui se condenseraient sur la molécule d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque ou sur son ester.

Mais si nous avons réussi à condenser l'anhydride phényl succinique sur le diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans le nitrobenzène, tous nos essais de condensation de l'anhydride (diméthoxy-2,4 phényl) succinique ont échoué et on peut donc supposer qu'il en serait de même avec l'anhydride (diméthoxy-2,4 carboxy-6 phényl) succinique encore plus encombré.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Obtention de la γ-spirodilactone et du lactol insaturés et de leurs dérivés.

A - *γ-spirodilactone insaturée* **31**

On ajoute 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium à une solution de 20 g (0,2 mole) d'anhydride maléique dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène fraîchement distillé ; puis, par petites fractions 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque. On chauffe pendant 3 heures à reflux. On refroidit, détruit le mélange réactionnel qui s'est pris en masse par 50 cm^3 d'HCl concentré glacé. On agite la solution pour pulvériser le produit et met au réfrigérateur 1 heure. On filtre le précipité jaune ainsi obtenu, qui sera ultérieurement traité pour conduire à l'acide **32**.

Le filtrat est décanté et la couche de chlorure de méthylène après avoir été séchée sur sulfate de sodium, puis traitée au noir, laisse déposer 3 g de γ-spirodilactone **31** pure. F : 197°. Rdt : 11,4 %.

Les résultats concernant la γ-spirodilactone **31** sont rassemblés dans les tableaux **16** et **17** (p. 126 et 127).

B - *Acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique* **32**

Les résultats concernant les rendements, l'analyse et l'étude spectrographique de cet acide sont rassemblés dans le tableau **12** (p. 113).

1°) Le précipité jaune obtenu dans la réaction précédente (17,5 g) est recristallisé dans l'acide acétique dilué ; on isole ainsi 11 g d'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique **32** qui fond à 199°. Rdt. 39,3 %.

2°) Ouverture de la γ-spirodilactone :0,5 g de γ-spirodilactone sont dissous dans 30 cm^3 de soude à 25 %. On laisse à température ambiante 1 heure, acidifie tout en refroidissant énergiquement, et obtient après recristallisation dans l'acide acétique dilué 0,2 d'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique **32** F : 199°. Rdt. 37,7 %.

3°) Hydrolyse de l'ester acide γ-cétonique **39**: 1 g d'ester acide **39** préparé comme nous le verrons dans le chapitre suivant (p.108) est dissous dans 30 cm^3 de soude à 25 %. On refroidit et acidifie immédiatement. On isole ainsi après recristallisation dans l'acide acétique dilué 0,5 g d'acide **32** F. 199° Rdt : 52,6 %.

C - *Obtention de l'acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique* **33**

L'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique jaune **32** recristallisé dans l'acétate d'éthyle ou l'acétonitrile avec traitement au noir, conduit à un produit blanc qui est le lactol insaturé **33** Voir tableau 13 (p.123). F : 184° (?)

D - *Estérification de l'acide γ-cétonique* **32** : *β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) acrylate de méthyle* **38** .

Une solution de 4 g d'acide β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique dans 160 cm^3 de méthanol est portée à reflux une nuit en présence de 8 cm^3 d'acide sulfurique concentré. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et obtient ainsi une solution trouble qu'on extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium, on chasse l'éther et le produit huileux jaune très pâle est alors distillé sous un vide de 25 mn de mercure. On recueille la fraction passant à 227° qui est le pseudo-ester **38**.

Les résultats concernant cet ester sont rassemblés dans le tableau 13 (p.123).

E - *Acide β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique* **54**

A une solution de 2 g (0,0072 mole) de γ-spirodilactone **31** dans 20 cm^3 de benzène anhydre on ajoute 4 g (0,03 mole) de chlorure d'aluminium par petites fractions. Il y a prise en masse rapide. On détruit aussitôt le complexe réactionnel par 5 cm^3 d'HCl concentré glacé et on entraîne l'excès de solvant à la vapeur. Après plusieurs recristallisations dans l'alcool à 96° du produit blanchâtre isolé, on recueille 0,5 g de produit blanc. F : 196° . Rdt : 21,4 %.

Les résultats concernant cet acide sont réunis dans le tableau 13 (p.123).

F – *Estérification de l'acide* **54** : *β-méthoxy β-(phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionate de méthyle* **55**

Une solution de 0,8 g d'acide **54** dans 40 cm^3 de méthanol est portée à reflux durant une nuit en présence d'1 cm^3 d'H_2SO_4 concentré puis versée alors dans 500 cm^3 d'eau et extraite par l'éther. La solution éthérée est concentrée à sec, le résidu, recristallisé dans une solution hydroalcoolique avec traitement au noir, donne 0,3 g d'un produit blanc qui fond à 50 °. Rdt : 35,3 %.
Voir tableau 13 (p. 123).

G – *Acide β-(diméthoxy-2",4" phényl) β-[(diméthoxy-2',4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionique* **57**.

A une solution de 2,6 g (0,01 mole) de γ-spirodilactone **31** dans 15 g de résorcinol diméthylé on ajoute par petites fractions 4 g (0,03 mole) de chlorure d'aluminium. On laisse la réaction se faire à température ambiante 4 h, puis on détruit le mélange réactionnel par 4 cm^3 d'HCl concentré glacé. On entraîne à la vapeur le résorcinol diméthylé en excès. Le résidu brun pâle obtenu est recristallisé dans l'alcool à 96 °, puis dissous dans une solution de bicarbonate à 5 %. Cette solution alcaline est épuisée à l'éther, acidifiée et le produit blanc ainsi obtenu est recristallisé dans le toluène avec traitement au noir. On isole 2,3 g de cristaux blancs qui fondent à 195 °. Rdt. 42,9 %.

Pour les résultats d'analyse et l'étude spectrale, voir le tableau 13 (p.123).

H – *Estérification de l'acide* **57**: *β-(diméthoxy-2",4" phényl) β-[(diméthoxy-2',4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionate de méthyle* **58**.

Une solution d'1 g d'acide **57**, 0,4 g de potasse et 3,8 g d'iodure de méthyle dans 50 cm^3 de méthanol est portée à reflux pendant 8 h, après quoi on ajoute 0,3 g de potasse et 2,5 g d'iodure de méthyle et poursuit le chauffage à reflux pendant 8 h.

On réduit le volume de moitié au bain-marie, laisse à la glacière 48 heures et amorce la cristallisation par frottements : il y a prise en masse, le précipité est lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool avec traitement au noir. On isole ainsi 0,7 g de cristaux blancs qui fondent à 165 °. Rdt : 68,6 %.
Voir tableau 13 (p. 123).

I - *Estérification du lactol* **33** : *β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylate de méthyle* **37**.

1 g de lactol est dissous dans 25 cm^3 de méthanol. On ajoute une solution éthérée de diazométhane, addition qu'on arrête dès l'apparition d'une coloration rouge. On réduit le volume de moitié au bain-marie et chasse les solvants sous vide. Le résidu est repris par le méthanol, versé dans 500 cm^3 d'eau ; il n'y a pas précipitation mais seulement apparition d'un trouble. La solution aqueuse est épuisée au chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur sulfate de sodium, traitée au noir. Le chloroforme évaporé, il reste une huile jaune qui cristallise si on la laisse à l'air au moins un mois. F : 74°.
Voir tableau 12 (p.113).

II - Obtention de l'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique **39** et de ses dérivés.

A - *Acide β (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique* **39**.

Les résultats d'analyse et l'étude spectrale concernant l'ester acide γ-cétonique **39** sont rassemblés dans le tableau 12 (p.113).

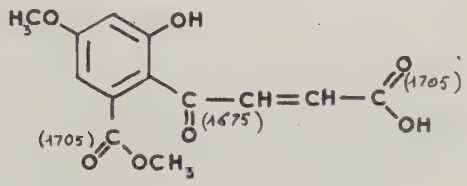
1°) A une solution de 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et de 20 g (0,2 mole) d'anhydride maléique dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène fraichement distillé, on ajoute par fractions 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium. On porte à reflux 5 h. On refroidit, détruit le complexe réactionnel par 50 cm^3 d'HCl concentré glacé, et décante la couche organique.

La solution organique est épuisée par une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, on décante et acidifie la couche bicarbonatée. On laisse la solution acide reposer 24 h et on filtre le précipité jaune obtenu, soit 13,5 g. Celui-ci est traité par de l'éther bouillant, on isole ainsi une partie blanche qui représente 4,5 g de γ-spirodilactone **31**. Rdt : 17,1 %.

La solution éthérée est concentrée et le produit jaune recristallisé dans le toluène : on obtient ainsi 7 g d'aiguilles jaunes d'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique **39** F : 125° Rdt : 23,8 %.

Si on effectue la réaction avec les mêmes proportions de réactifs mais en chauffant 4 h à reflux, puis laissant reposer une nuit et poursuivant le chauffage encore 2 heures, on isole 13 g d'un mélange de 3 produits. On traite ce précipité par le toluène bouillant et isole 1 g d'acide β-(hydroxy-2 méthoxy-4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique **40** insoluble. F : 225 °.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_7$ Calc. % C. 55,71 H. 4,28
Tr. 55,71 4,45



La solution toluénique laisse déposer 7,6 g de cristaux jaunes et blancs qui, traités comme précédemment, sont constitués de 6 g d'ester acide γ-cétonique **39** et 1 g de γ-spirodilactone **31**.

Rdt : **31** : 3,8 %
39 : 20,4 %
40 : 3,5 %

2°) 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et 20 g (0,2 mole) d'anhydride maléique sont mis en suspension dans 60 cm^3 de sulfure de carbone et agités énergiquement. On ajoute 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium par petites fractions et porte à reflux 4 h. On détruit le complexe réactionnel par 50 cm^3 d'HCl concentré glacé, décante la couche organique et après extraction au bicarbonate, puis acidification de la solution bicarbonatée, le précipité obtenu est recristallisé dans le toluène. On isole ainsi 15 g d'ester acide γ-cétonique **39**
Rdt : 57,8 %.

B – *Oxydation de l'acide* **40** : *Acide hydroxy-3 méthoxy-5 o.phtalique* **41**.

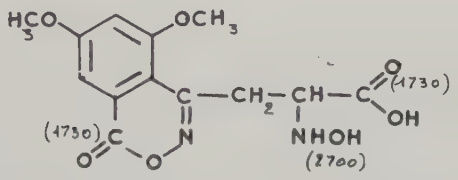
1 g d'acide β-(hydroxy-2 méthoxy-4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique **40** est dissous dans le minimum de soude à 25 %. On ajoute 3 g de permanganate de po-

tassium en solution dans 250 cm^3 d'eau. On laisse reposer 3/4 d'heure. Puis on chauffe jusqu'à ébullition commençante. On ajoute un peu d'alcool et filtre. On concentre légèrement, acidifie et laisse reposer. On obtient ainsi 0,2 g d'acide hydroxy-3 méthoxy-5 o. phtalique **41** qui fond à 179°. Litt : 179° (*38*).

C - *Oxime* **42** *de l'ester acide γ-cétonique* **39**.

On prépare une solution de 10 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 cm^3 d'eau et 40 cm^3 de soude à 10 %. On lui ajoute 4 g d'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique. On chauffe à reflux 10 mn, refroidit, filtre et sèche le précipité ainsi obtenu. On le lave avec de la diméthylformamide bouillante puis de l'acétone bouillante. On obtient ainsi 2 g de paillettes blanches qui jaunissent à la lumière F : 216° avec décomposition. Rdt : 47,8 %

Analyse : $C_{13}H_{14}O_7N_2$	Calc. %	C. 50,32	H. 4,51	N. 9,03
	Tr.	50,48	4,49	8,94.



III - Obtention de l'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide et de ses dérivés.

A - *Hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide* **16**.

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale sont rassemblés dans le tableau 13 (p.123).

1°) Une solution de 9 g (0,05 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque dans 150 cm^3 de chlorure d'acétyle est refroidie dans de la glace. On agite et ajoute en 1 heure 52 g (0,4 mole) de chlorure d'aluminium. On laisse la réaction se poursuivre 1/2 heure et verse le mélange réactionnel dans 800 cm^3 d'eau glacée. Le goudron alors obtenu est traité par une solution de bicarbonate de soude à 5 %. La

solution alcaline est acidifiée, on obtient un précipité blanc qui, recristallisé dans l'acétate d'éthyle, conduit à 1,5 g de lactol **16** F : 150°. Rdt : 13,4%.

2°) 1 g d'acétyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle **34** est dissous dans 20 cm^3 de soude à 10 %. Par acidification de la solution alcaline on obtient un précipité blanc qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle conduit au lactol **16**.

3°) Une solution d'1 g de γ-spirodilactone **31** dans 20 cm^3 de soude à 10 % est portée à reflux 1 h. On refroidit la solution alcaline et l'acidifie. Les aiguilles blanches ainsi obtenues sont recristallisées dans l'acétate d'éthyle. On isole 0,2 g de lactol **16** . F : 148° Rdt : 23,5 %.

B – Estérification du lactol **16** *: Méthyl-3 triméthoxy-3,4,6 phtalide* **35** .

Une solution de 0,5 g de lactol **16** dans 5 cm^3 de méthanol est portée à reflux 1 h avec 0,1 cm^3 d'H_2SO_4 concentré. On refroidit, verse dans 15 cm^3 d'eau et filtre le précipité obtenu. Après 2 recristallisations dans un mélange méthanol-eau (1/1) avec traitement au noir, on isole 0,3 g de paillettes blanches qui fondent à 139°. Rdt : 56,6 %.
Voir tableau **13** (p.123).

C – Acétyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle **34** .

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale sont réunis dans le tableau **12** (p.113).

1°) A 0,75 g de lactol **16** dans 20 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution éthérée de diazométhane jusqu'à léger excès. On concentre la solution au bain-marie jusqu'à réduction du volume de moitié, et on finit de chasser les solvants sous vide. On reprend le résidu par du méthanol, et verse dans l'eau. Il n'y a pas précipitation mais seulement apparition d'un louche. On extrait au chloroforme. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, traitée au noir. Elle laisse déposer 0,4 g de cristaux blancs. F : 86° Rdt : 50,6 %.

2°) 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle dans 100 cm^3 de chlorure d'acétyle sont agités et fortement refroidis. On ajoute assez rapidement

40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium, et laisse la réaction se poursuivre 5 mn puis verse immédiatement dans deux litres d'eau glacée. On recueille le précipité qui, après deux recristallisations dans l'alcool méthylique avec traitement au noir, donne 8 g de cristaux blancs F : 87° Rdt : 32,3 %.

D - *Méthylène-3 diméthoxy-4,6 phtalide* **36**.

Une solution de 0,5 g de lactol **16** dans 20 cm^3 d'anhydride acétique est portée à reflux pendant 1/2 heure. On verse dans 100 cm^3 d'eau et met à la glacière. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool. On obtient 0,3 g d'aiguilles blanches qui fondent à 123°. Rdt : 66,6 %.

Analyse : $C_{11}H_{10}O_4$	Calc. %	C. 64,07	H. 4,90
	Tr.	64,07	4,85

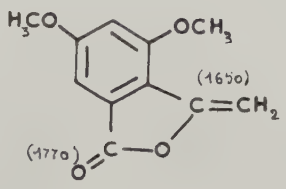
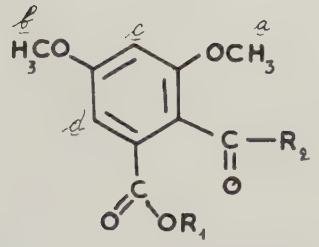


Tableau 12



Composé	R_1	R_2	F°	Rdt %	Analyses					IR cm^{-1}	RMN . 10 . -6	UV nm (MeOH)	
					Formules	Calc %		Trouvé %					
						C	H	C	H	$\nu_{C=O}$		λ_{max}	ε
34	$-CH_3$	$-CH_3$	87	III-C-1 : 50,6 III-C-2 : 32,6	$C_{12}H_{14}O_5$	60,50	5,88	60,45	6,01	cétone : 1715 ester : 1725 (KBr)	2,50 (s) 3 H R_2 3,83-3,80 (2 s) 9 H a, b, R_1 ($CDCl_3$)	306 240 (inf)	5190
32	$-H$	$-CH=CH-COOH$	199	I-B-1 : 39,3 I-B-2 : 37,7 I-B-3 : 52,6	$C_{13}H_{12}O_7$	55,71	4,28	55,94	4,48	cétone, acide : 1690 (KBr)	3,94-3,91 (2 s) 6 H a, b 6,73 - CH = CH- (R_2) J = 16 Hz 6,90-7,03 2 H c, d (CD_3 CO CD_3)	306	6842
39	$-CH_3$	$-CH^{e}=CH-COOH$	125	II-A-1 : 23,8 II-A-2 : 57,8	$C_{14}H_{14}O_7$	57,14	4,76	57,00	4,61	cétone : 1685 acide : 1705 ester : 1720 (KBr)	3,86-3,80-3,77 (3s) 9 H a, b, R_1 6,87 - CH = CH- (R_2) J = 16 Hz 7,07-6,68 2 H c, d 10,63 1 H e ($CDCl_3$)		
37	$-CH_3$	$-CH^{e}=CH-COOCH_3$	74		$C_{15}H_{16}O_7$	58,45	5,20	58,59	5,38	cétone (inf) : 1675 ester : 1725	3,56 (s) 3 H e 3,86-3,77-3,74 (3 s) 9 H a, b, R_1 6,27 - CH = CH- (R_2) J = 12,5 Hz 6,80-6,51 2 H c, d (CCl_4)		

IV - Obtention de γ - spirodilactones substituées et de leurs dérivés.

A - γ - *spirodilactone substituée* **45**

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale de cette γ-spirodilactone sont rassemblés dans le tableau **17** (p. 127) et les rendements rappelés dans le tableau **16** (p.126).

1°) Une solution de 18,2 g (0,1 mole) d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 9,8 g (0,1 mole) d'anhydride maléique dans 100 cm^3 de nitrobenzène est agitée à température ambiante. On lui ajoute par petites fractions 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium. On laisse 48 h à température ambiante avec agitation, détruit le mélange réactionnel et entraîne le nitrobenzène comme dans les réactions précédentes analogues. On décante un produit goudronneux marron. Ce goudron est traité par de l'acétone à froid qui laisse déposer un produit blanc insoluble. Ce produit recristallisé dans l'éthanol donne 2 g de γ-spirodilactone **45**
F : 274°. Rdt : 9 %.

2°) 0,01 mole d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et 0,01 mole de lactol **33** ou de γ-spirodilactone **31** ou d'ester acide γ-cétonique **39** sont dissous dans 50 cm^3 de nitrobenzène. On ajoute à température ambiante et sous agitation 0,03 mole de chlorure d'aluminium par petites fractions. On laisse la réaction se poursuivre une nuit à température ambiante, détruit le complexe réactionnel par de l'acide chlorhydrique concentré glacé et entraîne le nitrobenzène à la vapeur. On décante la masse brune visqueuse à chaud. Celle-ci est lavée à froid par de l'éthanol. On isole ainsi un produit blanchâtre qui, recristallisé dans l'alcool, conduit à un produit blanc fondant à 274° avec un rendement de l'ordre de 78-79 % selon les cas.

3°) 40 g (0,3 mole) de chlorure d'aluminium sont ajoutés par petites fractions à 19,6 g (0,1 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et 9,8 g (0,1 mole) d'anhydride maléique dans 100 cm^3 de nitrobenzène. On laisse à température ambiante 48 h, traite selon le processus habituel, décante le goudron qui est refroidi et pulvérisé. Ce goudron lavé à l'éther est traité par une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

La solution alcaline filtrée, donne par acidification un produit goudronneux qui, traité par l'éthanol, fournit 1 g de γ-spirodilactone **45** fondant à 274° . Rdt : 4,5 %.

4°) Lactonisation du lactol **44** . 400 mg de lactol **44**, préparé comme nous le verrons ultérieurement (p. 115), et 8 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré sont portés à reflux 4 h. On filtre le précipité et le recristallise dans l'alcool à 96°. : on obtient 300 mg de γ-spirodilactone **45**. F : 274°. Rdt : 79 %.

B - *γ-spirodilactone substituée* **53** .

Les résultats concernant la γ-spirodilactone **53** sont réunis dans les tableaux 16 et 17 (p. 126 et 127).

1°) Le précipité insoluble dans la solution de bicarbonate à 5 % du paragraphe précédent (A-3) est recristallisé dans l'acétone avec traitement au noir. On obtient ainsi 1,2 g de γ-spirodilactone **53** qui fond à 226°. Rdt : 5,2 %.

2°) Dans les mêmes conditions et les mêmes proportions que celles décrites dans le paragraphe précédent (A-2), la condensation du diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle avec le lactol **33**, l'ester acide γ-cétonique **39**, l'acide γ-cétonique **32** ou la γ-spirodilactone **31**, conduit à la γ-spirodilactone **53** qui fond à 226°. Rdt :81-82 % environ selon les cas.

C - *Acide α-(diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl) β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique* **44**

2 g de γ-spirodilactone **45** sont dissous à froid dans 25 cm^3 de soude à 10 %. Par acidification et recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 1,4 g de cristaux blancs fondant à 136°. Rdt : 67,3 %.

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale sont réunis dans le tableau 14 (p.124).

D - *α-(diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6 phényl) β-(triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) propionate de méthyle* **46**.

Une solution de 2 g de γ-spirodilactone **45** dans 80 cm^3 de méthanol est portée à reflux en présence de 4 cm^3 d'H_2SO_4 concentré pendant 7 h. On verse le mélange dans 500 cm^3 d'eau et laisse reposer 24 h. Le précipité qui se dépose est recris-

tallisé dans l'alcool à 96° avec traitement au noir et donne ainsi 0,95 g de cristaux blancs fondant à 168°. Rdt : 41,8 %.

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale sont réunis dans le tableau 14 (p. 124).

E - *Acide α-(diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl) β-(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) propionique* **43**.

A 0,01 mole d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque et (0,01 mole) d'acide γ-cétonique **32** dans 50 cm^3 de nitrobenzène, on ajoute par petites fractions (0,03 mole) de chlorure d'aluminium. Après une nuit à température ambiante, on détruit le complexe réactionnel par de l'acide chlorhydrique et entraîne le nitrobenzène au rotovapor. On isole ainsi par décantation une masse brune qui est reprise à froid par de l'alcool à 96°. Le précipité blanc ainsi obtenu est recristallisé dans l'alcool et fond à 192°. Rdt : 75,7 %.

Les résultats d'analyse et de l'étude spectrale sont rassemblés dans le tableau 15 (p.125).

L'action de la soude et de l'acide chlorhydrique concentré sur cet acide est effectuée dans des conditions identiques à celles exposées dans les paragraphes IV C et IV A-4 (p.115). Il en est de même pour l'estérification effectuée avec l'alcool méthylique en milieu acide IV D (p.115).

Estérification par l'iodure de méthyle.

Une solution d'1 g d'acide **43**, 0,4 g de potasse et 3,8 g d'iodure de méthyle dans 50 cm^3 d'alcool méthylique est portée à reflux pendant 14 h. On ajoute alors 2,5 d'iodure de méthyle et 0,3 g de potasse et on poursuit le chauffage à reflux durant 8 h. On concentre au bain-marie jusqu'à réduction du volume de moitié, il se forme un précipité que l'on filtre, lave et recristallise dans l'éthanol avec traitement au noir. On isole ainsi 0,4 g d'ester **46** qui fond à 168° Rdt : 36,7 %.

F - *α-(diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6' phényl) β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionate de méthyle* **47**.

A 2 g de lactol **44** dans 30 cm^3 de méthanol, on ajoute en léger excès une solution éthérée de diazométhane. On traite selon le processus utilisé dans ce type de

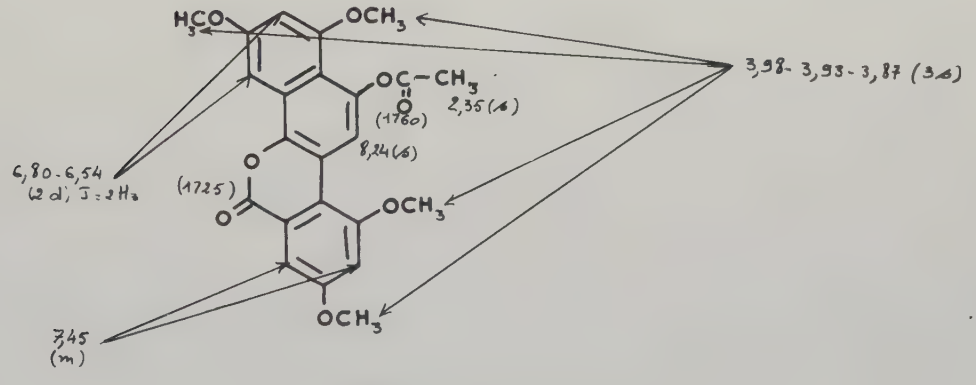
réaction et on obtient, après recristallisation dans un mélange méthanol - eau (1/1), 1,2 g de cristaux blancs qui fondent à 68 °. Rdt : 57,6 %.

Les caractéristiques de ce corps sont rassemblées dans le tableau 15 (p.125).

G - *Action de l'anhydride acétique sur le lactol* **44** : *Dérivé acétylé* **48** .

9 g de lactol **44**, 9 g d'acétate de sodium et 12 cm^3 d'anhydride acétique sont chauffés à reflux avec agitation pendant 45 mn. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, filtre le précipité jaune formé et le lave abondamment à l'eau. On isole ainsi 9 g d'un produit jaune qui, recristallisé dans la pyridine avec traitement au noir, conduit à des paillettes jaune très pâle qu'on lave abondamment avec de l'alcool. On obtient ainsi 6 g de produit fondant à 238 °. Rdt : 82,6 %.

Analyse : $C_{23}H_{20}O_8$	Calc. %	C. 65,09	H. 4,71
	Tr.	65,16	4,69



M : 424

Le spectre de R M N est réalisé dans le chloroforme deutérié.

H - *Hydrolyse du dérivé acétylé* **48** : *Dérivé hydroxylé* **49** *et hydroxy naphtoquinone* **50** .

1°) Une solution d' 1,5 g de dérivé acétylé **48** dans 60 cm^3 de méthanol est portée à reflux une nuit avec 2 cm^3 d'H_2SO_4 concentré. Le mélange réactionnel est versé dans 500 cm^3 d'eau. Il se forme un précipité jaune qui est le

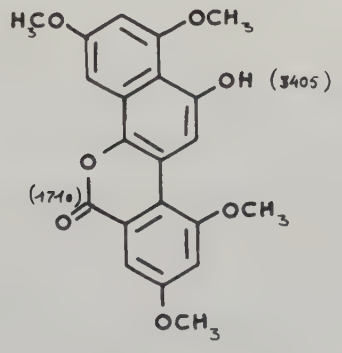
dérivé hydroxylé **49**. Après recristallisation dans le DMSO on obtient 1 g de poudre jaune vif. F : 286° . Rdt : 93,3 %.

2°) Une solution de 2 g de dérivé acétylé **48** dans 50 cm^3 de soude 6 N est portée à reflux 30 mn. Par acidification de la solution alcaline un composé ocre précipite. Il est traité par l'alcool à 96° bouillant : un composé jaune reste insoluble, on le sépare par filtration et le recristallise dans le DMSO, obtenant ainsi 1,1 g du dérivé hydroxylé **49** jaune vif qui fond à 286°. Rdt : 66,6 %.

La solution alcoolique laisse déposer un produit jaune orangé qui, recristallisé dans l'alcool, conduit à 0,2 g d'un dérivé **50** qui fond à 252° . Rdt : 11,9 %.

Dérivé hydroxylé **49**.

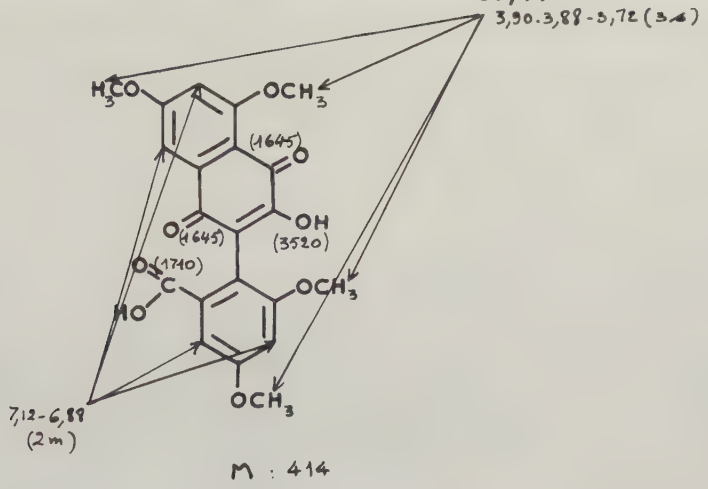
Analyse : $C_{21}H_{18}O_7$ Calc. % C. 65,96 H. 4,71
Tr. 65,49 H. 4,91 .



M : 382

Hydroxy naphtoquinone **50**.

Analyse : $C_{21}H_{18}O_9$ Calc. % C. 60,86 H. 4,35
Tr. 60,99 4,22



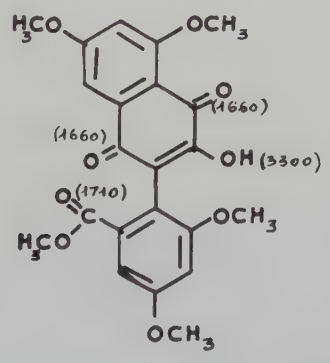
M : 414

Le spectre de R M N est réalisé dans le D M S O deutérié.

I - *Estérification de l'hydroxy naphtoquinone* **50** : *Ester* **51** .

Une solution d'1 g d'hydroxynaphtoquinone **50** dans 80 cm^3 de méthanol est portée à reflux 6 h avec 2 cm^3 d'H_2SO_4 concentré. Le mélange réactionnel est versé dans 500 cm^3 d'eau. Il se forme un précipité jaune qui est recristallisé dans l'éthanol avec traitement au noir. On isole 0,5 g d'ester **51** qui fond à 212°.
Rdt : 47,5 %

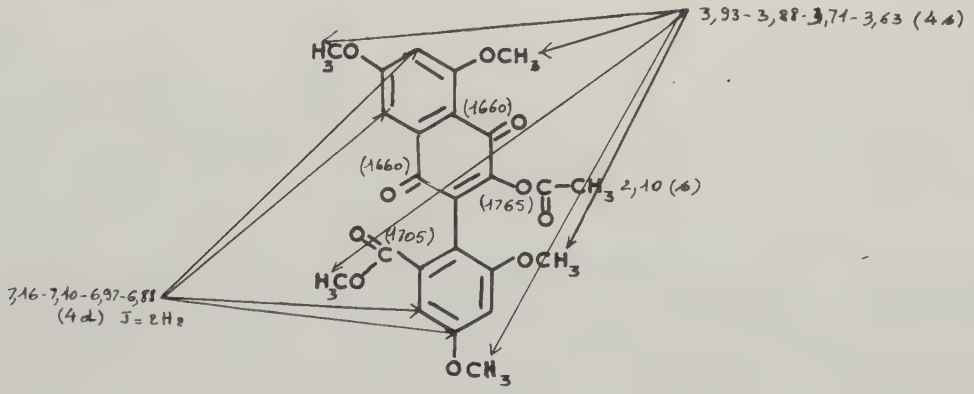
Analyse : $C_{22}H_{20}O_9$ Calc. % C. 61,68 H. 4,67
Tr. 61,84 4,75



J – *Action de l'anhydride acétique sur l'ester* **51** : *Acétate* **52** :

0,2 g d'ester **51**, 0,2 d'acétate de sodium et 0,5 cm^3 d'anhydride acétique sont chauffés à reflux avec agitation pendant 15 mn. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, et filtre le précipité formé. Ce produit jaune orangé, recristallisé dans de l'éthanol, donne une poudre jaune foncé qui fond à 202 °.

Analyse : $C_{24}H_{22}O_{10}$ Calc. % C. 61,27 H. 4,68
Tr. 61,10 4,51

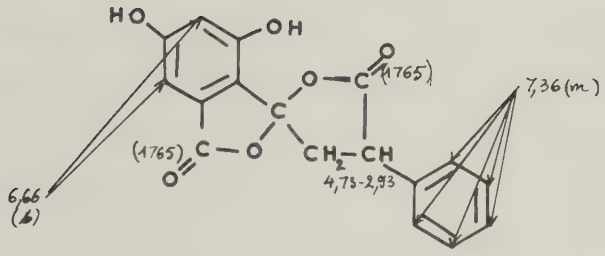


Spectre de R M N réalisé dans le D M S O deutérié.

K – γ- *Spirodilactone* **56** .

A une solution de 2,8 g (0,01 mole) d'ester acide γ-cétonique **39** dans 30 cm^3 de benzène anhydre, on ajoute par petites fractions 8 g (0,06 mole) de chlorure d'aluminium, et on chauffe 7 h à reflux. On détruit le complexe réactionnel par 8 cm^3 d'HCl concentré glacé et entraine l'excès de benzène à la vapeur. On décante. La solution acide est refroidie et après plusieurs jours de repos on obtient un précipité blanc qui, recristallisé dans l'éthanol avec traitement au noir, donne un produit blanc F : 168 ° Rdt : 29,8 % .

Analyse : $C_{17}H_{12}O_6$ Calc. % C. 65,38 H. 3,84
Tr. 65,26 3,85



L – γ-*Spirodilactone* **59**.

1° – Synthèse directe.

3,9 g (0,014 mole) d'ester acide γ-cétonique **39** et 2 g (0,014 mole) de résorcinol diméthylé sont dissous dans 30 cm^3 de nitrobenzène. On ajoute 6 g (0,046 mole) de chlorure d'aluminium, et laisse 16 h à température ambiante. On détruit le complexe réactionnel par HCl et entraine le nitrobenzène à la vapeur. On obtient une masse goudronneuse qui, par recristallisation dans l'acétate d'éthyle avec traitement au noir, donne 0,3 g de cristaux blancs qui fondent à 208°. Rdt : 5,3 %.

Voir tableaux **16** et **17** (p. 126 et 127).

2° – Décarboxylation de la γ-spirodilactone **45**.

On chauffe 1 g de γ-spirodilactone **45** jusqu'à fusion et maintient ce chauffage jusqu'à cessation du dégagement gazeux qui trouble l'eau de chaux. Le résidu brun est refroidi et repris par de l'acétate d'éthyle. La solution est concentrée après traitement au noir et le résidu est recristallisé plusieurs fois dans l'alcool à 96°. On n'obtient ainsi que 0,1 g d'un produit jaunâtre qui fond à 195°. Le point de fusion de mélange avec le produit ci-dessus n'est pas abaissé. Rdt : 11 %.

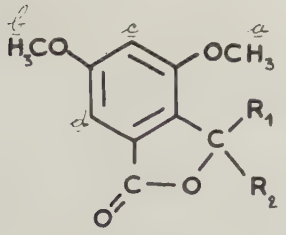
M – γ-*Spirodilactone* **60**.

On ajoute 20 g (0,14 mole) de chlorure d'aluminium à une suspension de 10 g (0,035 mole) de diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle et de 7,5 g (0,035 mole) d'anhydride phényl succinique dans 50 cm^3 de nitrobenzène. On laisse à température

ambiante 24 h, détruit le mélange réactionnel par 20 cm^3 d'HCl concentré et entraîne le nitrobenzène au rotovapor. On décante la couche huileuse et la reprend par l'éther. La solution éthérée, par repos, laisse déposer des cristaux blancs qui, recristallisés dans le toluène avec traitement au noir, conduisent à 3,6 g de produit blanc. F : 213° . Rdt : 30 %.

Voir tableaux **16** et **17** (p. 126 et 127).

Tableau 13



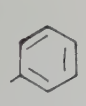
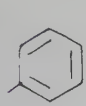
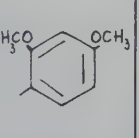
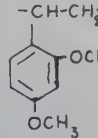
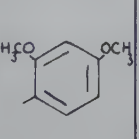
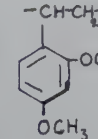
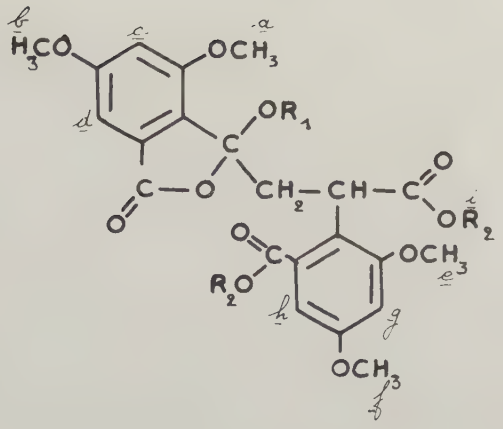
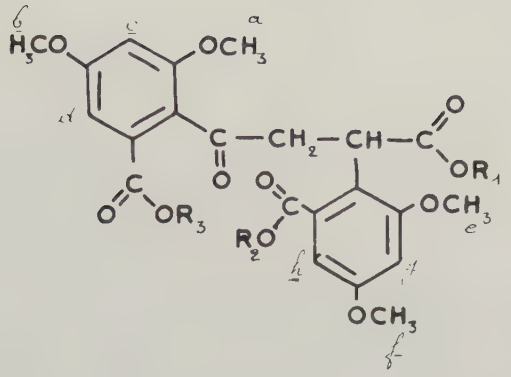
Composé	R_1	R_2	F° Eb° n	Rdt %	Analyses: Formules	Calculé % C	Calculé % H	Trouvé % C	Trouvé % H	IR cm^{-1}	RMN . 10^{-6}	UV (nm) λmax	UV (nm) ε
16	– OH	$-CH_3$	F : 150	III A 1 : 13,4 III A 3 : 23,5	$C_{11}H_{12}O_5$	58,92	5,35	58,84	5,37	$\nu_{C=O}$ 1735 $\nu_{C=O}$ 3305 (KBr)	1,90 (s) 3 H R_2 3,91 - 3,86 (2 s) 6 H a, f 6,80 (s) 2 H c, d (CD_3COCD_3)	306 250 (MeOH)	3500 4359
35	– OCH_3	$-CH_3$	F : 139	56,6	$C_{12}H_{14}O_5$	60,50	5,88	60,50	5,89	$\nu_{C=O}$: 1770 (KBr)	1,85 (s) 3 H R_2 3,06 (s) 3 H R_1 3,91 - 3,89 (2 s) 6 H a, f 6,70 - 6,84 (2 d) 2 H c, d J = 2 Hz ($CDCl_3$)	306 252 (MeOH)	3654 4060
33	– OH	-CH=CH-COOH	F : 184 (?)		$C_{13}H_{12}O_7$	55,71	4,28	55,56	4,37	$\nu_{C=C}$: 1660 $\nu_{C=O}$ acide : 1700 $\nu_{C=O}$ phtalide : 1760 (KBr)	6,66 - CH = CH - J = 16Hz 7 - 6,8 (2 d) 2 H c, d J = 2 Hz ($CH_3COOC_2H_5$)	308 248 (CH_3CN)	4300 (inf)
38	– OCH_3	-CH=CH-$COOCH_3$ (e)	$Eb_{/25\,mn}$ 227 n : 1,528		$C_{15}H_{16}O_7$	58,45	5,20	58,20	5,69	$\nu_{C=C}$ (inf) : 1680 $\nu_{C=O}$ ester : 1730 $\nu_{C=O}$ phtalide : 1775 (film)	3,04 (s) 3 H R_1 3,46 (s) 3 H e 3,81 (s) 6 H a, f 6,81 - CH=CH- J = 16 Hz 6,87 - 6,71 (2 d) 2 H c, d J = 2 Hz (CDCl3)		
54		-CH=CH-COOH	F : 196	21,4	$C_{19}H_{16}O_6$	67,06	4,70	67,14	5,06	$\nu_{C=O}$ acide : 1705 $\nu_{C=O}$ phtalide 1770 (KBr)	3,97 - 3,85 (2 s) a, f 5,50 - CH = CH - J = 10Hz 6,89 (s) 2 H c, d 7,30 (m) 5 H R_1 (DMSO d.)		
55		-CH(-CH_2-$COOCH_3$ (e))-OCH_3 (f)	F : 50	35,3	$C_{21}H_{22}O_7$	65,28	6,22	65,27	6,31	$\nu_{C=O}$ ester : 1730 $\nu_{C=O}$ phtalide 1760 (KBr)	4,36 - 2,86 3H:CH-CH_2(R_2) 3,03 (s) 3 H f 3,45 (s) 3 H e 3,81 - 3,72 (2 s) 6 H a, f 7,10 (s) 2 H c, d 7,31 (m) 5 H R_1		
57		-CH-CH_2-COOH 	F : 195	42,9	$C_{29}H_{30}O_{10}$	64,58	5,57	64,65	5,59	$\nu_{C=O}$ acide : 1700 $\nu_{C=O}$ phtalide : 1740 (KBr)			
58		-CH-CH_2-$COOCH_3$ 	F : 165	68,6	$C_{30}H_{32}O_{10}$	65,21	5,79	65,23	5,82	$\nu_{C=O}$ ester : 1715 $\nu_{C=O}$ phtalide : 1745 (KBr)			

Tableau 14



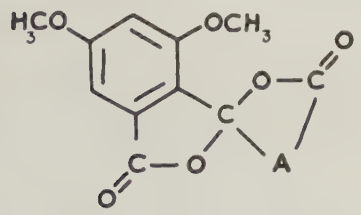
Composé	R_1	R_2	F°	Rdt %	Analyses					IR cm^{-1}	RMN . 10^{-6}	U V (nm)	
					Formules	Calc. %		Tr. %				λ max	ε
						C	H	C	H				
44	H	H	136	67,3	$C_{22}H_{22}O_{11}$	57,14	4,76	56,63	5,13	$\nu_{C=O}$ acide arom. 1690 $\nu_{C=O}$ acide aliph. 1715 $\nu_{C=O}$ phtalide 1750 ν_{OH} 3350 (KBr)		306 250 214	4644 5737 31420
46	CH_3	CH_3	168	IV D : 41,8 IV E : 36,7	$C_{25}H_{28}O_{11}$	59,52	5,55	59,43	5,50		4,16 - 2,66 : CH_2 - CH 2,95 (s) 3 H R_1 3,56 (s) 3 H R_2 *i* 3,82 - 3,77 (2 s) 15 H 6,15 (s) *a*, *b*, *e*, *f*, R_2 6,91 - 6,71 2 d } 4 H *c*, *d*, *g*, *h* ($CDCl_3$)		

Tableau 15



Composé	R (1-2-3)	F°	Rdt°/₀	Analyses					IR cm⁻¹ (K Br)	RMN . 10⁻⁶	U V nm	
				Formules	Calc. % C	Calc. % H	Trouvé % C	Trouvé % H			λ max	ε
43	H	192	75,7	$C_{22}H_{22}O_{11}$	57,14	4,76	57,08	4,93	$\nu_{C=O}$ cétonique 1660 $\nu_{C=O}$ acide arom. 1705 $\nu_{C=O}$ acide aliph. 1740		312 244 216 CH_3 CN	9016 25892 51640
47	CH_3	68	57,6	$C_{25}H_{28}O_{11}$	59,52	5,55	59,20	5,58		4,16 - 2,68 2 H $-CH_2-$ 3,62 (s) 3 H R_1 5,41 1 H -CH- 3,91 - 3,80 - 3,76 - 3,62 (4 s) 18 H a, b, R_3, R_2, e, f 6,96 - 6,56 (2 m) 4 H c, d, g, h ($CDCl_3$)		

Tableau 16 : Rendements en γ-spirodilactones.



A.s. anhydride succinique
A.p. " phtalique
A.m. " maléique
C.e.p. monochlorure monoester de l'acide o.phtalique.
A.p.s. anhydride phényl succinique.

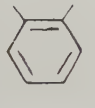
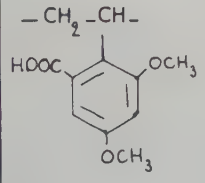
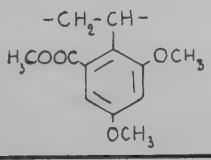
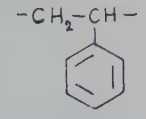
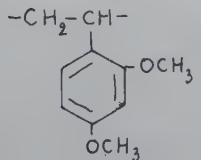
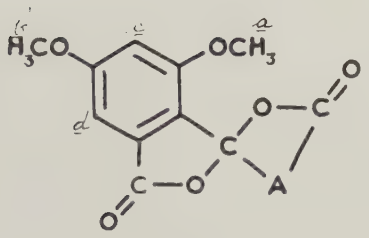
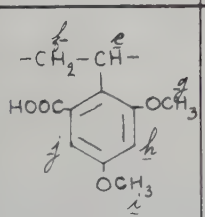
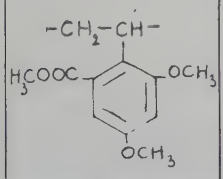
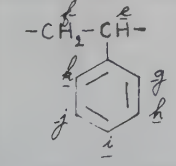
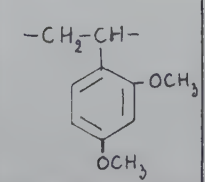
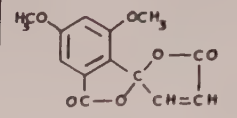
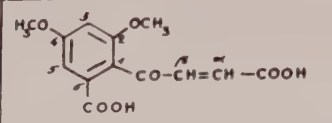
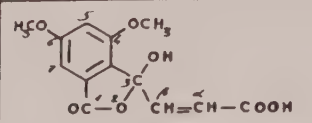
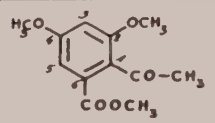
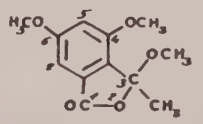
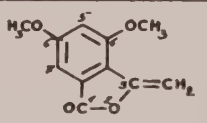
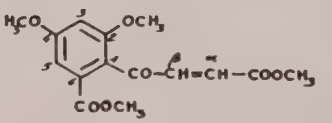
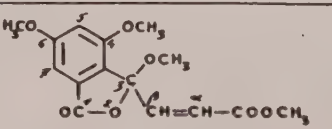
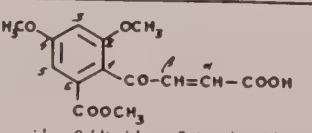
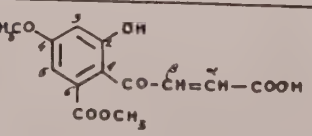
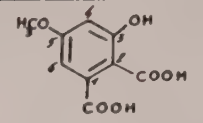
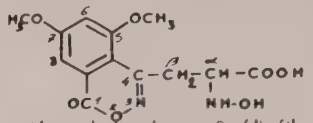
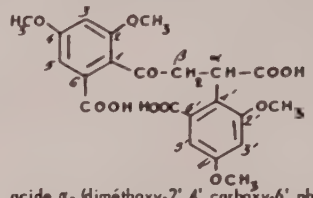
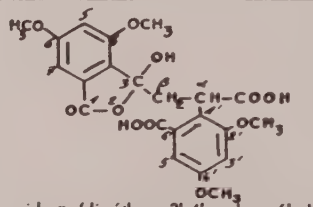
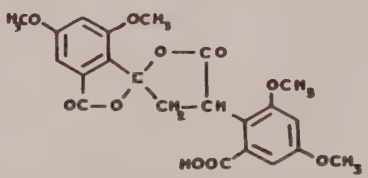
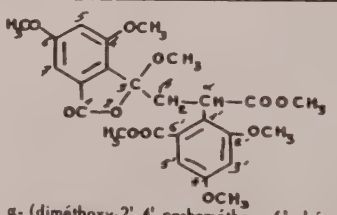
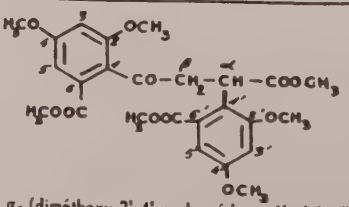
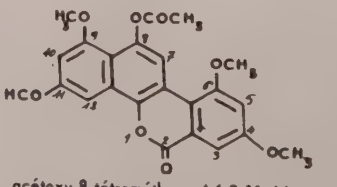
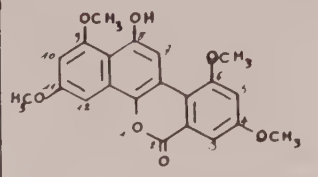
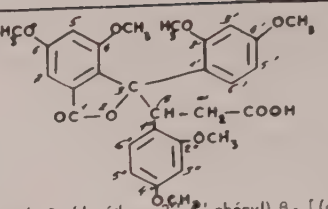
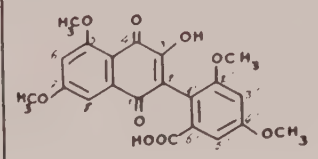
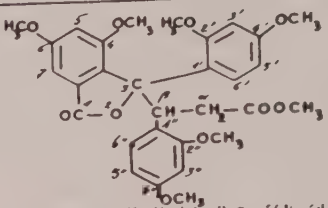
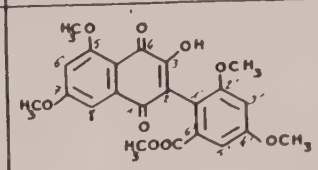
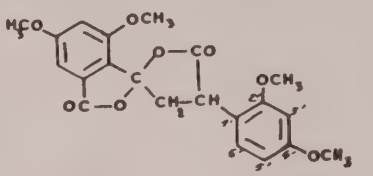
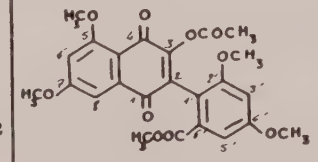
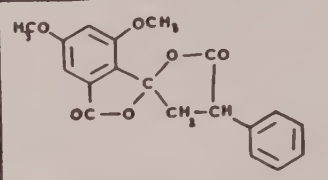
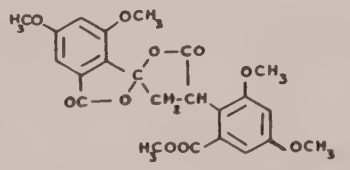
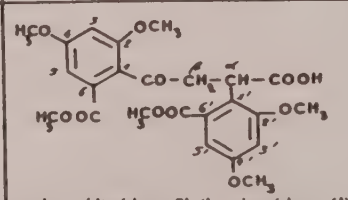
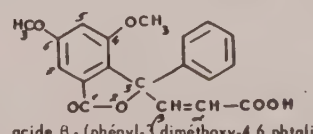
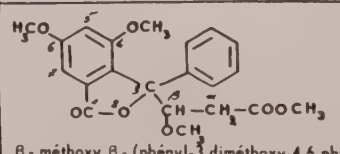
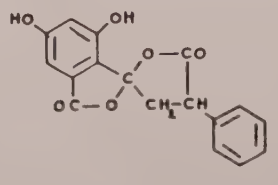
Composé	A	Réaction	Solvant	Rdt %
6	$-CH_2-CH_2-$	Acide diméthoxy-3,5 benzoïque + A.s	CH_2Cl_2	77,6
		Acide " + A.s.	$PhNO_2$	4,6
		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.s.	$PhNO_2$	19
		Lactonisation du lactol **7**		58
22		Acide diméthoxy-3,5 benzoïque + A.p.	$PhNO_2$	20,8
		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.p.	$PhNO_2$	26
		Acide diméthoxy-3,5 benzoïque + C.e.p.	sans	34
		" + C.e.p.	CS_2	74
31	$-CH=CH-$	Acide diméthoxy-3,5 benzoïque + A.m	CH_2Cl_2	11,4
		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.m	CH_2Cl_2 (5h)	17,1
		" + A.m	CH_2Cl_2 (6h + 1 nuit)	3,8
45		Acide diméthoxy-3,5 benzoïque + A.m.	$PhNO_2$	9
		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.m.	$PhNO_2$	4,5
		Lactonisation du lactol **44**		79
		Ester acide γ-cétonique **39** / γ-spirodilactone **31** / lactol **33** } Acide diméthoxy-3,5 benzoïque +	$PhNO_2$	78 - 79
53		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.m.	$PhNO_2$	5,2
		Ester acide γ-cétonique **39** / γ-Spirodilactone **31** / Lactol **33** / Acide γ-cétonique **32** } + Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle	$PhNO_2$	81 - 82
60		Diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle + A.p.	$PhNO_2$	30
59		Ester acide γ-cétonique **39** + résorcinol diméthylé	$PhNO_2$	5,3
		Décarboxylation de la lactone **45**		11

Tableau 17



Composé	A	F°	Analyses					IR (cm^{-1})	RMN . 10^{-6}	UV nm	
			Formules	Calculée %		Trouvée %		$\nu_{C=O}$ (KBr)		λ max	ε
				C	H	C	H				
6	$-CH_2-CH_2-$	184	$C_{13}H_{12}O_6$	59,09	4,55	59,37	4,50	γ-lactone : 1780	2,80 (m) 4 H A 3,85 (s) 6 H a, b 6,93 - 6,73 (2 d) 2 H c, d J = 2 Hz ($CHCl_3$)	252 308	2989 3453
22		197	$C_{17}H_{12}O_6$	65,70	3,84	65,77	3,90	γ-lactone : 1785	3,58 (s) 3 H a 3,85 (s) 3 H b 7,01 - 6,65 (2 d) 2 H c, d J = 2 Hz 7,65 (m) 4 H A ($CDCl_3$)	252 (inf) 308	4482 4252
31	$-CH=CH-$	197	$C_{13}H_{12}O_6$	59,54	3,84	59,86	3,88	γ-lactone insaturée 1765 phtalide : 1785	3,91 - 3,83 (2 s) 6 H a, b 7,16 J = 5,5 Hz 2H A –CH=CH– 7,03 - 6,94 (2 d) 2 H. c, d J = 2 Hz (DMSO d.)		
45		274	$C_{22}H_{20}O_{10}$	59,45	4,50	59,50	4,50	γ-lactone : 1780 acide : 1680	3,6 - 2,4 (m) 2 H f 3,81 - 3,74 - 3,68 (3 s) 12 H. a, b, g, i 5,20 (m) 1 H e 6,83 - 6,72 - 6,70 (3 s) 4 H c, d, h, i (DMSO d.)		
53		226	$C_{23}H_{22}O_{10}$	60,26	4,80	60,01	4,83	γ-lactone : 1780 ester : 1705			
60		213	$C_{19}H_{16}O_6$	67,05	4,70	66,75	4,80	γ-lactone : 1765	4,90 - 2,88 3 H e, f 3,98 - 3,91 (2 s) 6 H a, b 7,03 (s) 2 H c, d 7,40 (s) 5 H g, h, i, j, k		
59		208	$C_{21}H_{21}O_8$	62,84	5, 23	62,94	4,67	γ-lactone : 1770			

31	 γ - spirodilactone de l'acide β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique
32	 Acide β - (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) acrylique
33	 acide β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique
34	 acétyl-2 diméthoxy-3,5 benzoate de méthyle
35	 méthyl-3 triméthoxy-3,4,6 phtalide
36	 méthylène-3 diméthoxy-4,6 phtalide
37	 β - (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylate de méthyle
38	 β - (triméthoxy-3,4,6 phtalidyl) acrylate de méthyle
39	 acide - β (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique
40	 acide β - (hydroxy-2 méthoxy-4 carbométhoxy-6 benzoyl) acrylique
41	 acide hydroxy-3 méthoxy-5 o. phtalique
42	 acide α - hydroxylamino β - (diméthoxy-5,7 benzo [d] [oxazine-1,2] one-1 yl-4) propionique
43	 acide α - (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl) β - (diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) propionique
44	 acide α - (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl) β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique
45	 γ - spirodilactone de l'acide α - (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl) β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique
46	 α - (diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6' phényl) β - (triméthoxy -3,4,6 phtalidyl) propionate de méthyle
47	 α - (diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6' phényl) β - (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionate de méthyle
48	 acétoxy-8 tétraméthoxy-4,6,9,11 dibenzo [c,f] chroménone-2

49	 hydroxy-8 tetraméthoxy-4,6,9,11 dibenzo [c,f] chroménone-2	57	 acide β - (diméthoxy-2'',4'' phényl) β - [(diméthoxy-2',4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionique
50	 (diméthoxy-2',4' carboxy-6' phényl)-2 hydroxy-3 diméthoxy-5,7 naphtoquinone-1,4	58	 β - (diméthoxy-2'',4'' phényl) β - [(diméthoxy-2',4' phényl)-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl] propionate de méthyle
51	 diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6' phényl)-2 hydroxy-3 diméthoxy-5,7 naphtoquinone -1,4	59	 γ - spirodilactone de l'acide α- (diméthoxy-2',4' phényl) β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique
52	 diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6' phényl)-2 acétoxy-3 diméthoxy-5,7 naphtoquinone-1,4	60	 γ- spirodilactone de l'acide α- phényl β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique
53	 γ - spirodilactone de l'acide α- (diméthoxy-2',4' carbométhoxy -6' phényl) β - (hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique	61	 acide α- (diméthoxy-2',4' carbométhoxy-6') β - (diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique
54	 acide β - (phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique		
55	 β - méthoxy β - (phényl-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionate de méthyle		
56	 γ - spirodilactone de l'acide α- phényl β - (trihydroxy-3,4,6 phtalidyl) propionique		

Quatrième Partie

—

ETUDE DE LA TAUTOMERIE

"CETO-LACTOLIQUE"

—

Les différentes réactions de condensation étudiées précédemment nous ont souvent conduit à des acides benzoïques o. acylés présentant un phénomène de tautomérie "céto lactolique" : nous allons chercher à préciser quels facteurs peuvent influencer ce phénomène.

Cette tautomérie a déjà été étudiée plus particulièrement pour l'acide o. formyl benzoïque par ultraviolet (*24*) par infrarouge (*10-52*) par résonance magnétique nucléaire (*53-54*).

Une étude infrarouge plus générale a été réalisée par Grove et Willis (*55*). Des études en ultraviolet ont été réalisées sur les ester des acides o. benzoyl benzoïques (*34*) ainsi que sur les acides o.benzoyl benzoïque et benzil o. carboxylique (*56*).

Ayant préparé des acides benzoïques o.acylés nouveaux, nous avons essayé de faire une étude générale de ce phénomène par infrarouge, ultraviolet et en résonance magnétique nucléaire. Ces différentes techniques nous ont permis de mettre en évidence l'influence de la structure, de la température, du pH et de la constante diélectrique du milieu, sur cette tautomérie.

CHAPITRE I

ETUDE INFRAROUGE . INFLUENCE DE LA NATURE DES SUBSTITUANTS ET DE LA TEMPERATURE

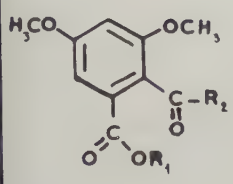
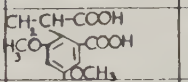
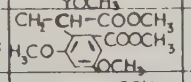
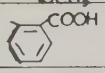
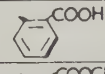
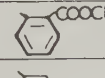
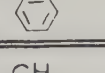
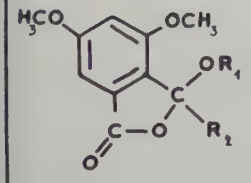
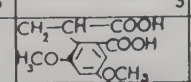
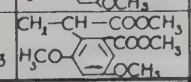
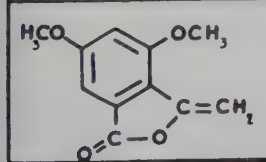
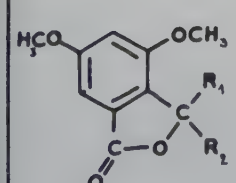
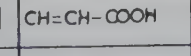
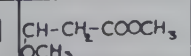
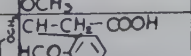
Nous avons réuni dans le tableau 18 (p.133) les bandes caractéristiques des carbonyles des cycles phtalides, des groupements cétoniques, acides et esters (aromatiques et aliphatiques), de la liaison éthylénique et de l'hydroxyle du lactol des différents composés préparés et décrits dans les chapitres précédents.

Nous n'avons pu réaliser les spectres des lactols en solution car ils ne sont pas solubles dans le tétrachlorure de carbone, solvant qui aurait permis la mise en évidence de l'hydroxyle alcoolique, et insuffisamment dans le chlorure de méthylène. Avec ce dernier solvant, une étude dans la région d'absorption des carbonyles aurait été cependant possible si, nos composés présentant en outre des fonctions acides, les spectres n'avaient été compliqués par les formes dimères. Il aurait fallu manipuler des solutions très diluées pour éviter cet ennui, mais trop diluées pour bien mettre en évidence les bandes qui nous intéressaient.

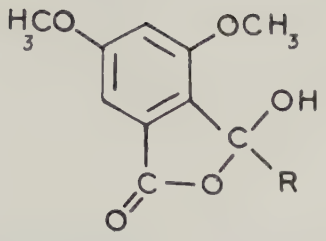
D'autre part Grove et Willis (*55*) ont montré que des conclusions valables pouvaient être déduites de comparaisons réalisées entre les esters solides et liquides du même type général.

Les composés étudiés, selon qu'ils sont sous la forme cyclique ou la forme ouverte possèdent respectivement soit une fonction phtalide, soit une fonction acide aromatique. Or le phtalide présente une bande d'absorption à 1750 cm^{-1} due au carbonyle cyclique en tant que γ-lactone α,β-insaturée, alors que l'acide benzoïque absorbe lui, à 1690 cm^{-1} fréquence d'absorption des carbonyles d'acides aromatiques. Il est donc facile de distinguer la forme cyclique de la forme ouverte.

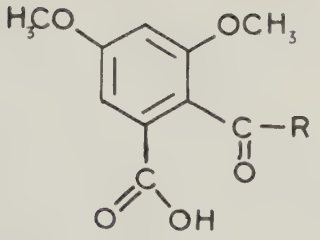
Tableau 18 (cm^{-1})

Formule générale	R_1	R_2	composé	$\nu C=O$ phtalide	$\nu C=O$ cétone	$\nu C=O$ Ac. aliph.	$\nu C=O$ Ac. arom.	$\nu C=O$ Ester alip.	$\nu C=O$ Ester arom.	$\nu C=C$	νOH
	CH_3	CH_3	34		1715				1725		
	CH_3	CH_2CH_2COOH	11		1710	1710			1710		
	CH_3	$CH_2CH_2COOCH_3$	8		1690			1730	1715		
	H	CH=CH-COOH	32		1690	1690	1690				
	CH_3	CH=CH-COOH	39		1685	1705			1720	1620	
	CH_3	CH=CH-COOCH$_3$	37 *		1675 (inf)			1725	1725		
	H		43		1660	1740	1710				
	CH_3		47		1725			1725	1725		
	H		21		1680		1690				
	CH_3		20		1680		1680		1710		
	CH_3		23		1675				1725		
	H		26		1680		1685				
	CH_3		25		1670				1720		
	H	CH_3	16	1735							3305
	CH_3	CH_3	35	1770							
	H	CH_2CH_2COOH	7	1735		1705					3370
	CH_3	$CH_2CH_2COOCH_3$	10	1765				1720			
	H	CH=CH-COOH	33	1760		1700				1660	3400
	CH_3	CH=CH-COOCH$_3$	38 *	1775				1730		1680 (inf)	
	H		44	1750		1715	1690				3350
	CH_3		46	1755				1725	1705		
			36	1770						1650	
		CH_2-CH_2-COOH	13	1760		1705					
		$CH_2-CH_2-COOCH_3$	14	1760				1730			
		CH=CH-COOH	54	1770		1705				1680 (inf)	
			55	1760				1730			
			57	1740		1700					
			58	1740				1720			

* Les spectres ont été enregistrés à l'état de film.



forme cyclique
(fonction phtalide)



forme ouverte
(fonction acide aromatique)

Souvent, tout au moins avec les appareils qui nous ont servi à enregistrer les spectres, les bandes des carbonyles cétoniques et acides aromatiques et même aliphatiques ne peuvent être distinguées et se confondent en une bande large et intense.

A - Etude de la fréquence d'absorption de l'hydroxyle du lactol.

Nous avons préparé dans les chapitres précédents trois lactols saturés **7, 16, 44** et un lactol insaturé **33**.

Les lactols présentent une bande d'absorption fine due à leur hydroxyle dans la région 3400 - 3300 cm^{-1}, bande qui, d'une part par sa finesse, et d'autre part par sa fréquence d'absorption, ne peut être confondue avec une bande d'absorption d'hydroxyle acide. En effet cette dernière est large et présente son maximum d'absorption dans la région 2700 - 2500 cm^{-1}.

L'hydroxyle de la forme lactol de l'acide o. acétyl benzoïque absorbe à 3205 cm^{-1} (*55*), or notre analogue diméthoxylé : l'acide acétyl-2 diméthoxy-3,5 benzoïque **16** présente une absorption maximum à 3305 cm^{-1}. Il semblerait donc que la présence de méthoxyles sur le noyau déplace la fréquence d'absorption de l'hydro- vers les hautes fréquences.

Si nous comparons les fréquences d'absorption de l'hydroxyle du lactol **16** (3305 cm^{-1}) et du lactol **7** (3370 cm^{-1}), il semble que l'allongement de la chaîne fixée sur le

même carbone du cycle phtalide que l'hydroxyle, déplace la bande d'absorption de ce dernier vers les hautes fréquences. Par contre ce déplacement semble plus faible lorsque la chaîne est substituée : lactol **44** (3350 cm^{-1}), et plus important lorsque la chaîne est insaturée : lactol **33** (3400 cm^{-1}).

B – *Etude de la fréquence d'absorption du carbonyle du cycle phtalide.*

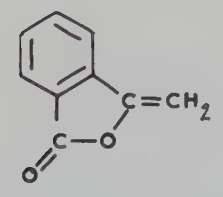
1° – Influence des substituants.

Cas des hydroxyphtalides.

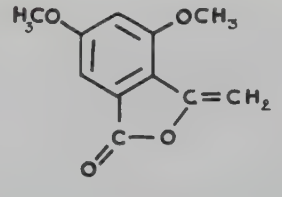
Comme nous l'avons dit précédemment le carbonyle du phtalide absorbe à 1750 cm^{-1} or dans les lactols **7** et **16** il absorbe à 1735 cm^{-1} soit 15 cm^{-1} plus bas. Il semble donc que l'hydroxyle en position 3 sur le cycle phtalide déplace la bande d'absorption du carbonyle vers les basses fréquences. Cependant l'effet hypsochromique de l'hydroxyle semble contrebalancé dans le lactol **44** où la chaîne est substituée par un acide aromatique car le carbonyle du phtalide absorbe dans ce cas à 1750 cm^{-1}. Ceci est peut-être dû à une influence de la fonction acide aromatique sur l'hydroxyle du lactol.

Le lactol insaturé **33** absorbe, lui, à 1760 cm^{-1}, la double liaison éthylénique semble donc avoir une influence sur la fréquence d'absorption du carbonyle phtalidique.

Déjà l'influence de la double liaison éthylénique directement liée au cycle phtalide dans le méthylène-3 phtalide ($\nu_{C=O}$: 1780 cm^{-1}) a été signalée (55). Elle déplaçait la bande carbonyle vers les hautes fréquences d'environ 30 cm^{-1}. Nous avons préparé le méthylène-3 diméthoxy-4,6 phtalide **36** qui absorbe de même à une fréquence nettement déplacée vers les faibles longueurs d'onde (1770 cm^{-1}).



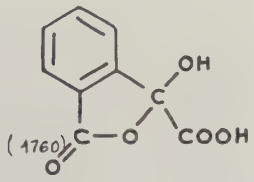
$\nu_{C=O}$: 1780 cm^{-1}



$\nu_{C=O}$: 1770 cm^{-1}

36

D'autre part Grove et Willis (*55*) signalent le cas de l'acide phtalonique qui présente, lui aussi, le phénomène de tautomérie "céto lactolique". Tout comme notre lactol insaturé **33**, cet acide absorbe à 1760 cm^{-1} c'est-à-dire à une fréquence supérieure à celle observée pour les autres lactols étudiés, saturés.



Les auteurs expliquent cette exception par une dimérisation due au groupement carboxylique extérieur. Il ne semble pas que ce soit là réellement l'explication, car le lactol **7** présente, lui aussi, un groupement carboxylique extérieur au cycle et cependant il absorbe à 1735 cm^{-1}.

On peut toutefois supposer que cet effet bathochromique est bien dû à la présence du groupement carboxylique et plus particulièrement à l'effet -I de celui-ci : effet présent aussi par le groupement $-CH=CH-COOH$ du lactol insaturé mais non par le groupement $-CH_2-CH_2-COOH$ du lactol saturé. Ce ne serait donc pas un phénomène de dimérisation qui interviendrait mais tout simplement l'effet-I qui déplacerait la bande d'absorption du carbonyle phtalidique vers les hautes fréquences, effet déjà signalé par Flett (*57*) sur les carbonyles cétoniques. Les spectres IR des composés **7**, **16** et **33** sont présentes p.137, Fig. 14, 15, 16.

Cas des pseudo-esters et des esters normaux.

Comme le montrent les résultats réunis dans le tableau **18** (p.133) les différents carbonyles des esters normaux **34**, **11**, **8**, **39**, **37**, **47**, **20**, **23** et **25** absorbent dans un domaine de fréquences inférieures à 1725 cm^{-1} alors que dans le cas des pseudo-esters **35**, **10**, **38**, et **46** il y a toujours une bande d'absorption dans la région comprise entre 1775 et 1755 cm^{-1} due au carbonyle phtalidique.

Ainsi donc un simple examen du spectre infrarouge d'un ester permet de préciser s'il s'agit d'un ester normal ou d'un pseudo-ester par la présence ou l'absence de bande d'absorption à une fréquence supérieure ou égale à 1755 cm^{-1}.

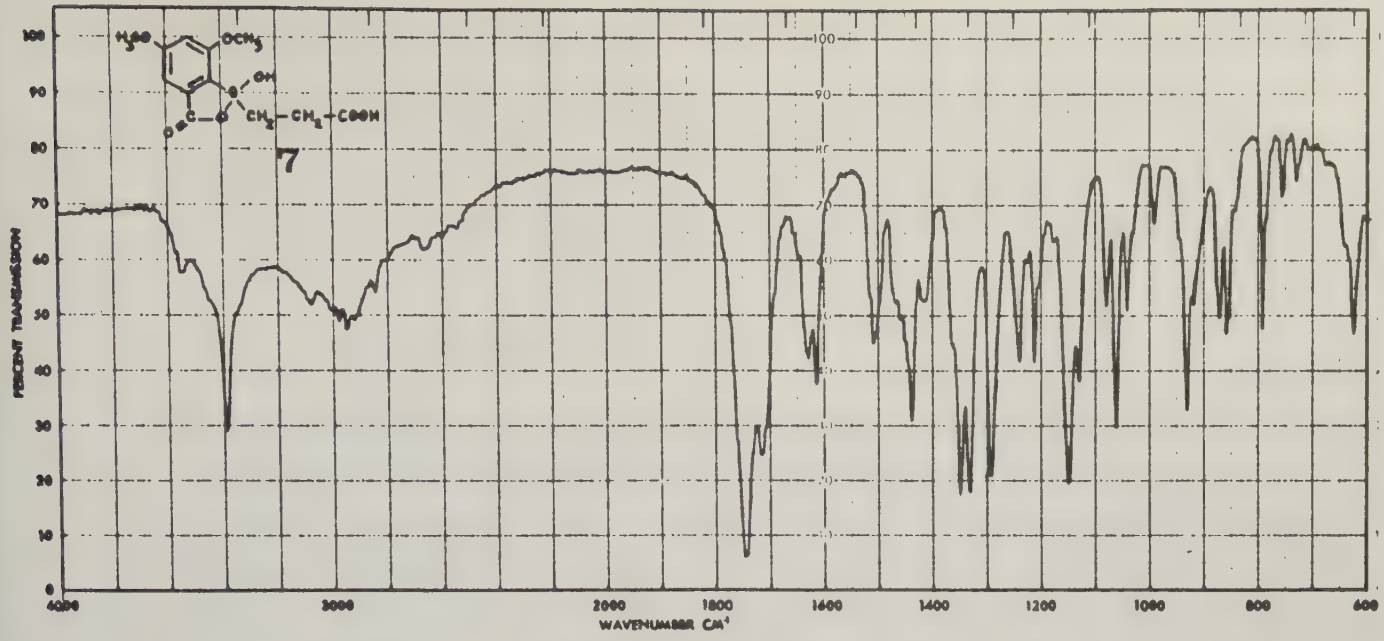


Fig. 14

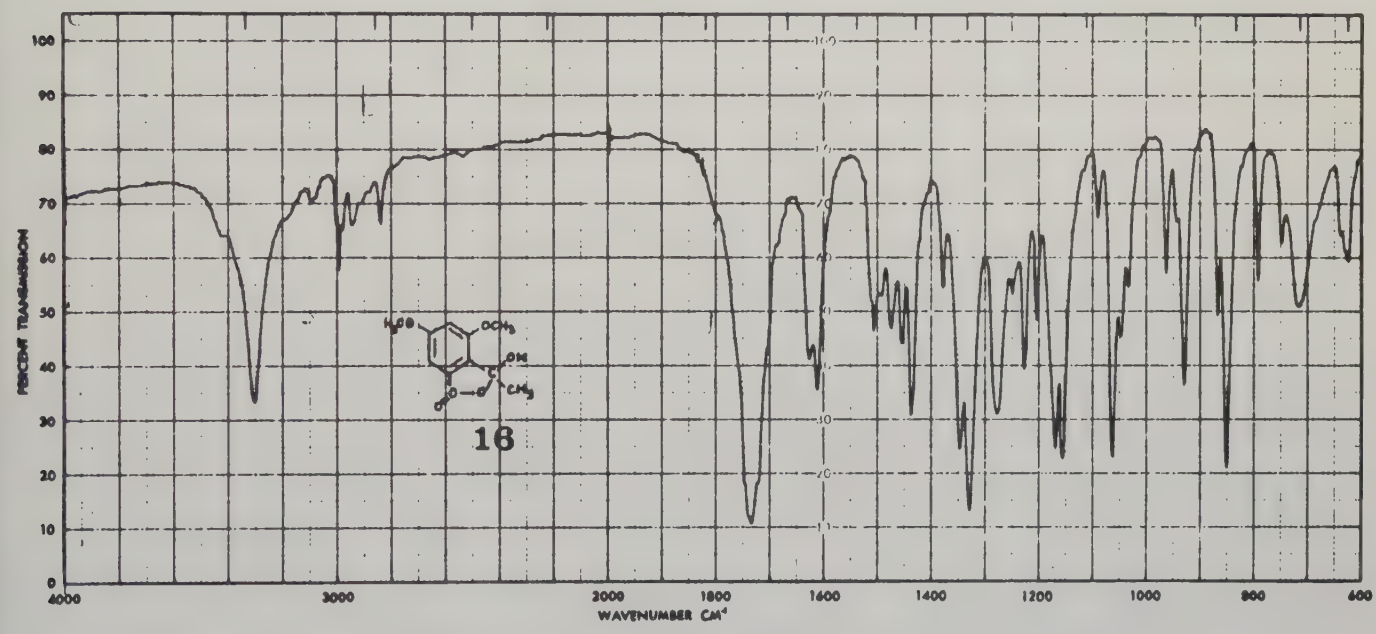


Fig. 15

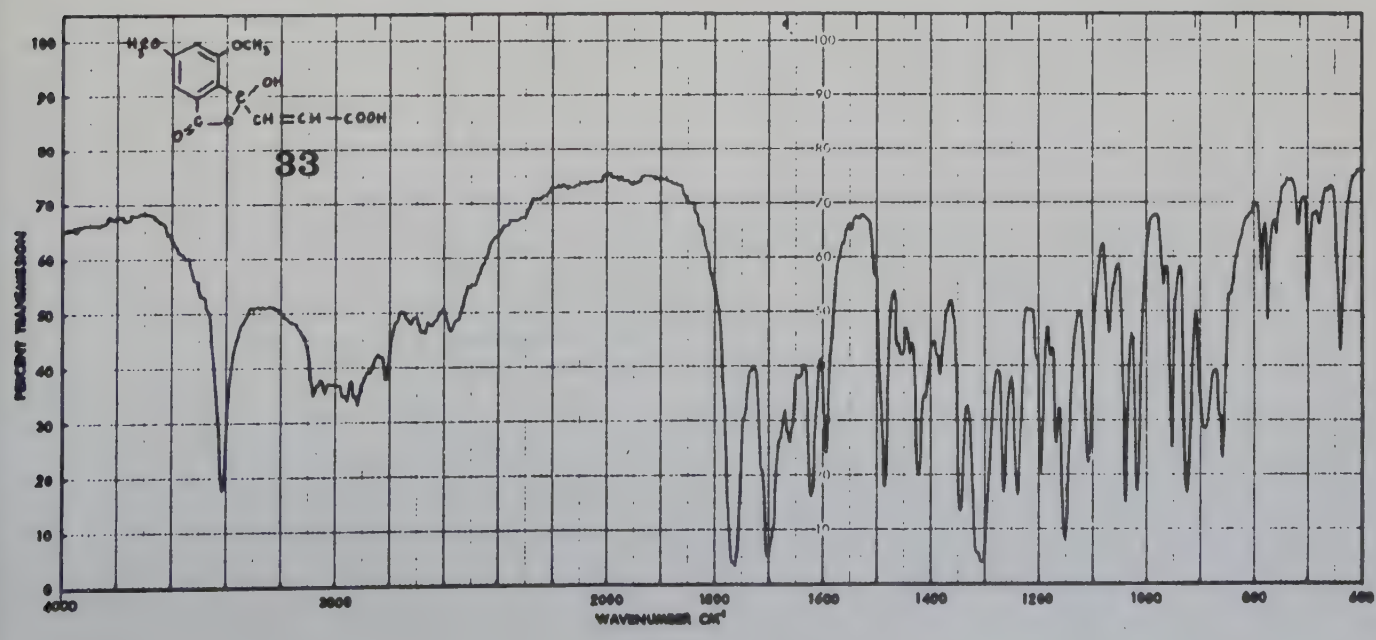


Fig. 16

Une étude comparée des fréquences d'absorption des lactols et des pseudo-esters montre que la substitution de l'hydroxyle en position 3 du cycle phtalide par un groupement méthoxyle donneur d'électrons déplace la bande du carbonyle phtalidique vers les hautes fréquences.

Cas des phényl phtalides.

Si nous considérons les acides **13** et **54**, nous voyons que le remplacement de l'hydroxyle par un noyau aromatique fait passer la fréquence d'absorption du carbonyle phtalidique de 1735 à 1760 cm^{-1} en série saturée, et de 1760 à 1770 cm^{-1} en série insaturée.

Il semblerait donc que l'effet $-I$ du noyau aromatique déplace la bande d'absorption du carbonyle phtalidique vers les hautes fréquences ; dans le lactol insaturé **33** nous avons observé la même conséquence de l'effet $-I$ de la chaîne $-CH=CH-COOH$.

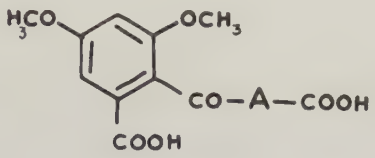
CONCLUSIONS.

De cette étude sur l'influence de la nature de la substitution en position 3 du cycle phtalide sur la fréquence d'absorption du carbonyle, on peut en déduire qu'en fait il semble que ce soit l'effet $-I$ qui intervienne et déplace la bande du carbonyle phtalidique vers les hautes fréquences ; l'effet mésomère attracteur ou donneur ne semble guère pouvoir expliquer ce déplacement car un carboxyle d'effet $-M$ et un méthoxyle d'effet $+M$ déplacent tous deux le carbonyle vers les hautes fréquences.

L'explication donnée par Grove et Willis (*55*) quant à l'influence de l'hydroxyle semble très logique, à savoir une liaison hydrogène intermoléculaire, par suite d'une interaction entre le groupe hydroxyle d'une molécule avec le carbonyle phtalidique d'une autre molécule se traduisant par un abaissement de la fréquence du carbonyle.

Donc les groupements phényles, carboxyles et les chaînes insaturées augmentent la fréquence d'absorption du carbonyle phtalidique d'environ 10 cm^{-1} et les groupements méthoxyles en général de 15 à 25 cm^{-1}. Par contre un hydroxyle abaisse cette fréquence d'environ 15 cm^{-1}.

D'autre part une étude comparative des différents composés rassemblés dans le tableau 18 (p. 133) montre que pour un composé de formule générale



selon la nature de A on peut dans une certaine mesure prévoir quelle forme sera isolée à l'état solide.

a) En effet si A est un chainon saturé, seul le lactol sera isolable.

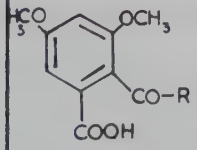
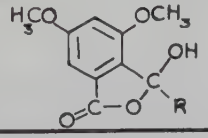
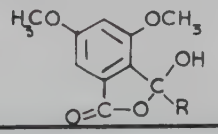
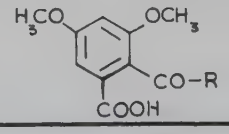
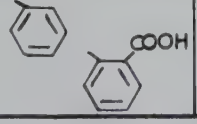
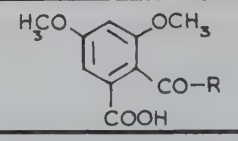
b) Si A est un chainon renfermant une double liaison éthylénique (lactol **33**) ou carbonyle (acide benzil o.carboxylique) les 2 formes lactol et acide cétonique seront isolables.

c) Si A est un noyau aromatique, seule la forme ouverte sera isolée.

Dans le 2e cas (b), par suite de la présence du chromophore $-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C=C$, le phénomène de chromotropie se manifeste, à savoir un lactol blanc et un acide cétonique jaune.

Nous avons réuni dans le tableau 19 les formes isolées pour les différents composés étudiés.

Tableau 19

Formule générale	Numéros	R	Forme cyclique	Forme ouverte
	**16**	CH_3		
	7	$-CH_2-CH_2-COOH$		
	32	$-CH=CH-COOH$		
	26			
	21			

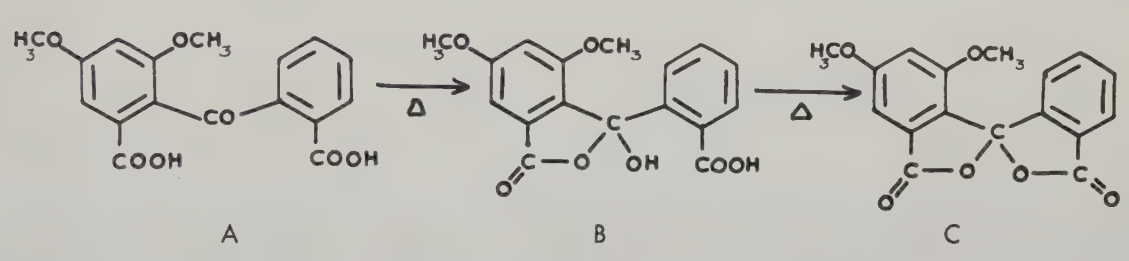
2° - Influence de la température.

La spectrographie infrarouge nous permet de montrer aussi l'influence de la température.

Les lactols **7** et **16** sont stables vis-à-vis de la chaleur mais l'acide o.(diméthoxy-2,4 carboxy-6 benzoyl) benzoique **21** subit l'influence de la chaleur.

Une suspension d'acide **21** dans le bromure de potassium placée à l'étuve à 100° et examinée à intervalles réguliers par I R montre le passage de cet acide **21** à la γ-spirodilactone **22**. Le lactol n'est pas décelable car il y a cyclisation immédiate en lactone.

Un enregistrement de la variation de la densité optique en fonction du temps donne des courbes caractérisant un système de réactions successives :



A B C

Nous présenterons ces courbes Fig. 17 (p. 141) ainsi que des spectres I R enregistrés à différents instants Fig. 18 (p. 141).

Il y a apparition très rapide de la γ-spirodilactone, le 1er enregistrement I R réalisé au bout de 15 min. montre déjà la bande d'absorption de la lactone à 1785 cm^{-1}. La bande acide ne disparaît totalement qu'au bout de 3 jours environ.

Or le moment dipôlaire est fonction de la température. On peut donc supposer que le moment dipôlaire du carbonyle augmente avec la température et par suite favorise la formation du lactol.

Ainsi l'étude infrarouge a permis de mettre en évidence l'influence de la nature des substituants et plus particulièrement celle des substituants à effet - I, ainsi que l'influence de la température.

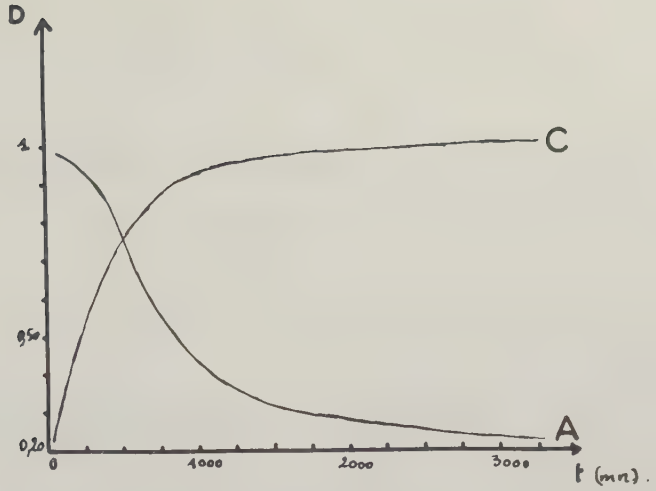
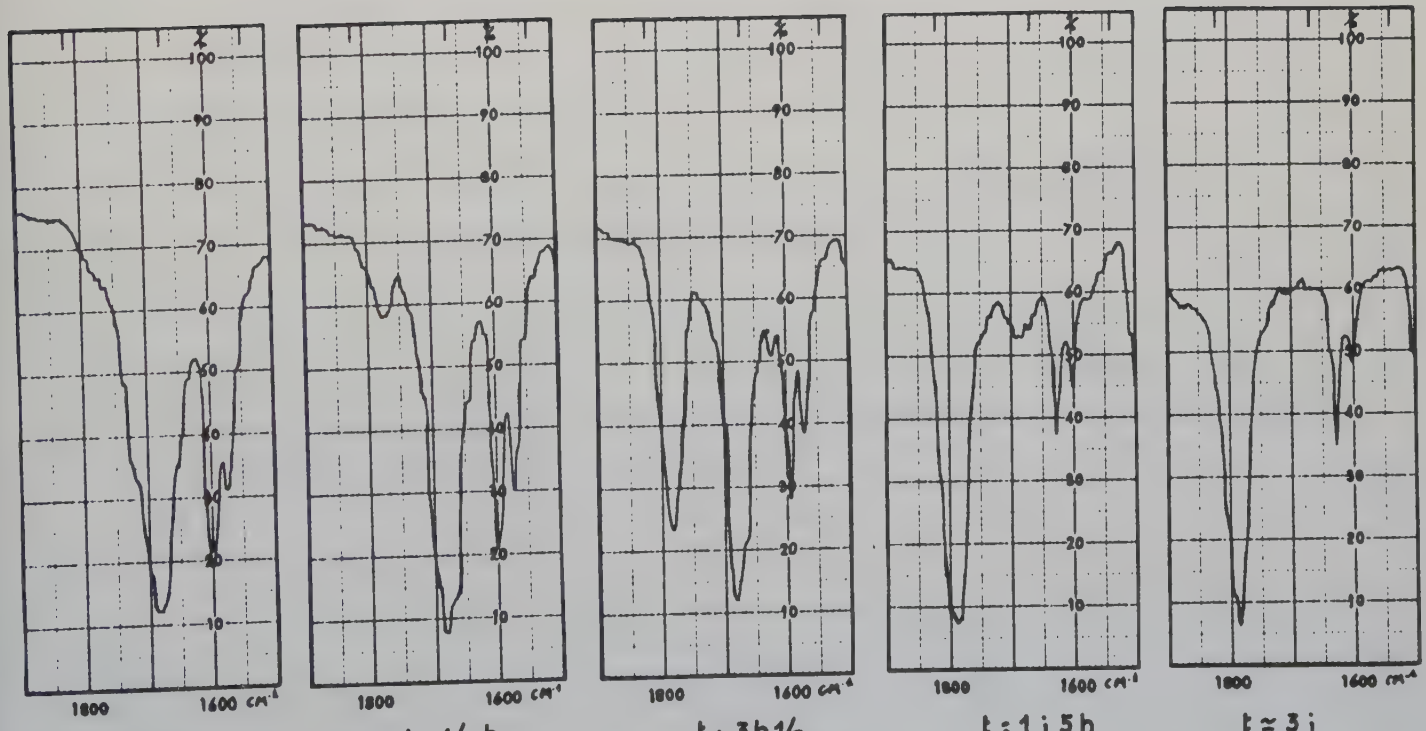


Fig. 17



t : 0 | t : 1/4 h | t : 3h1/2 | t : 1j 5h | t ≃ 3j

Fig. 18

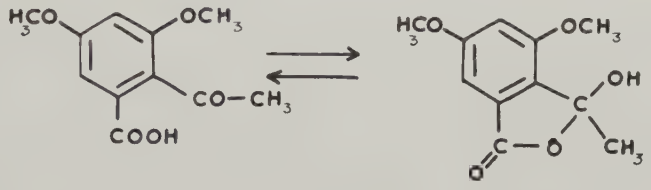
t : temps de chauffage à 100°

CHAPITRE II

ETUDE EN RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE. INFLUENCE DU SOLVANT.

A – Etude de l'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide **16**.

L'hydroxy-3 méthyl-3 diméthoxy-4,6 phtalide **16** peut être étudié de façon intéressante en R M N.

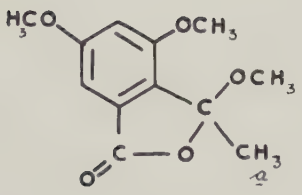


16

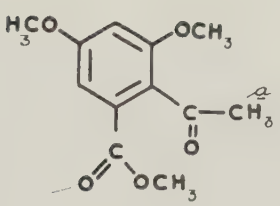
En effet si le proton de l'hydroxyle n'est généralement pas visible, par contre les déplacements chimiques de l'acétyle de la forme ouverte et du méthyle fixé en position 3 du cycle phtalide seront différents et ainsi la spectrographie R M N permettra de mettre en évidence la (ou les) forme (s) présente (s).

Nous avons donc essayé d'étudier l'influence du solvant sur la tautomérie "céto lactolique" en résonance magnétique nucléaire.

Ne disposant pas de la forme ouverte du lactol **16**, nous avons d'abord fait une étude comparative des deux esters correspondants : le pseudo-ester **35** et l'ester normal **34** pour définir l'ordre de grandeur des déplacements chimiques des méthyles $\underline{a}$ dans les formes cyclique et ouverte :



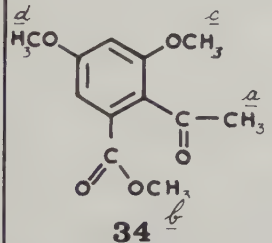
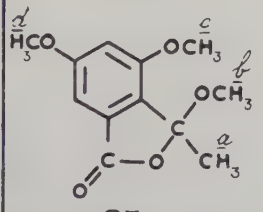
35



34

Tableau 20

déplacements chimiques des méthyles en . 10^{-6}

Ester	a	b	c , d
 34	2,50	3,83	3,80
 35	1,85	3,06	3,91 – 3,89

Les spectres de ces deux esters ont été réalisés dans le chloroforme deutérié et nous avons réuni dans le tableau 20 les résultats obtenus . Le méthyle de l'acétyle a un déplacement chimique de 2,50 . 10^{-6} alors que celui du méthyle fixé sur le C 3 du cycle phtalide est de 1,85 . 10^{-6} environ. Les spectres de R M N de ces deux esters sont présentés p. 144 (Fig. 19 et 20).

Nous avons été limités dans notre étude par la solubilité de nos produits et par les solvants dont nous disposions. Nous n'avons pu utiliser l'acide trifluoroacétique car il y a destruction de la molécule, ni l'eau lourde, le produit n'y étant pas soluble.

34

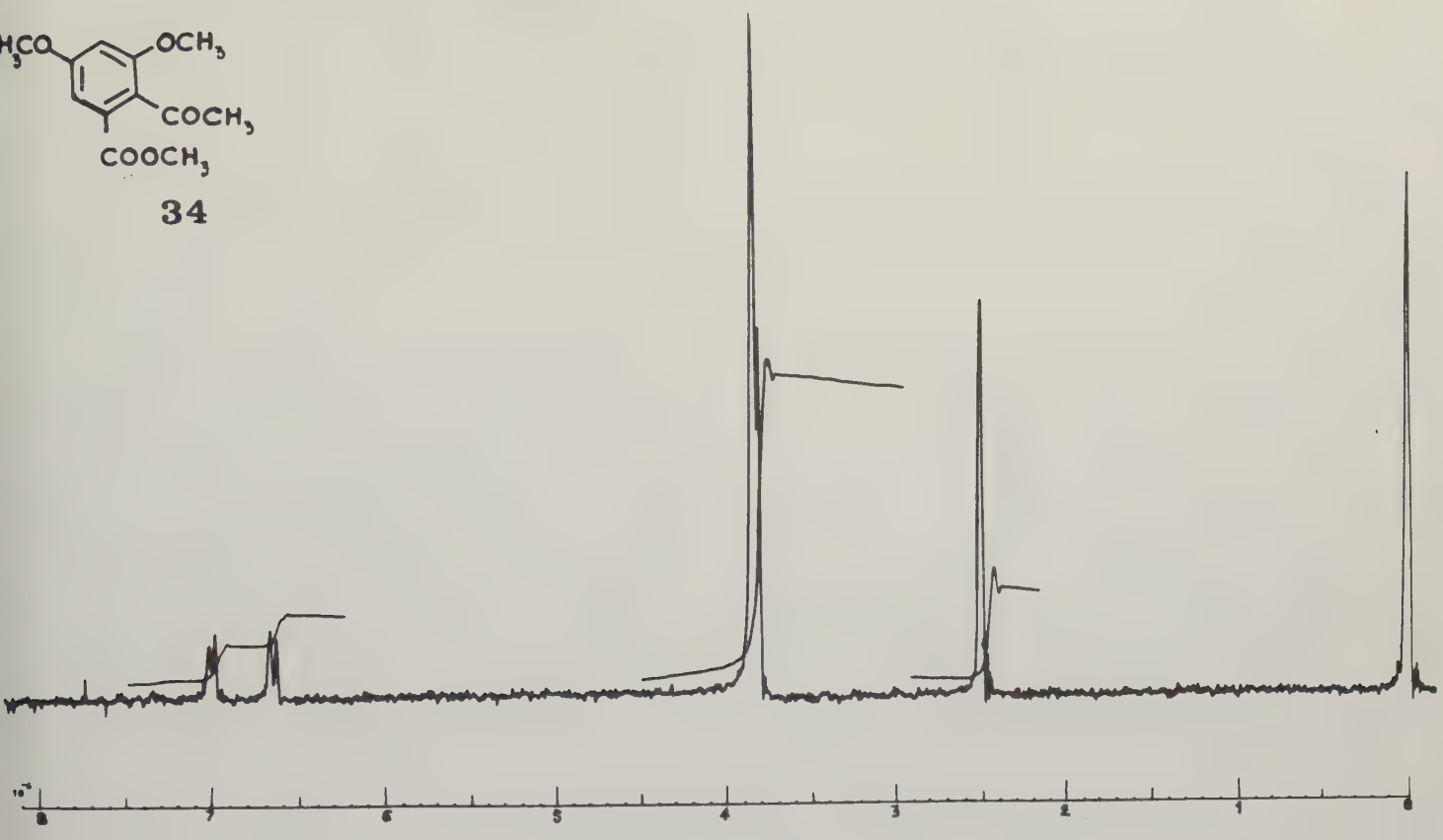


Fig. 19

35

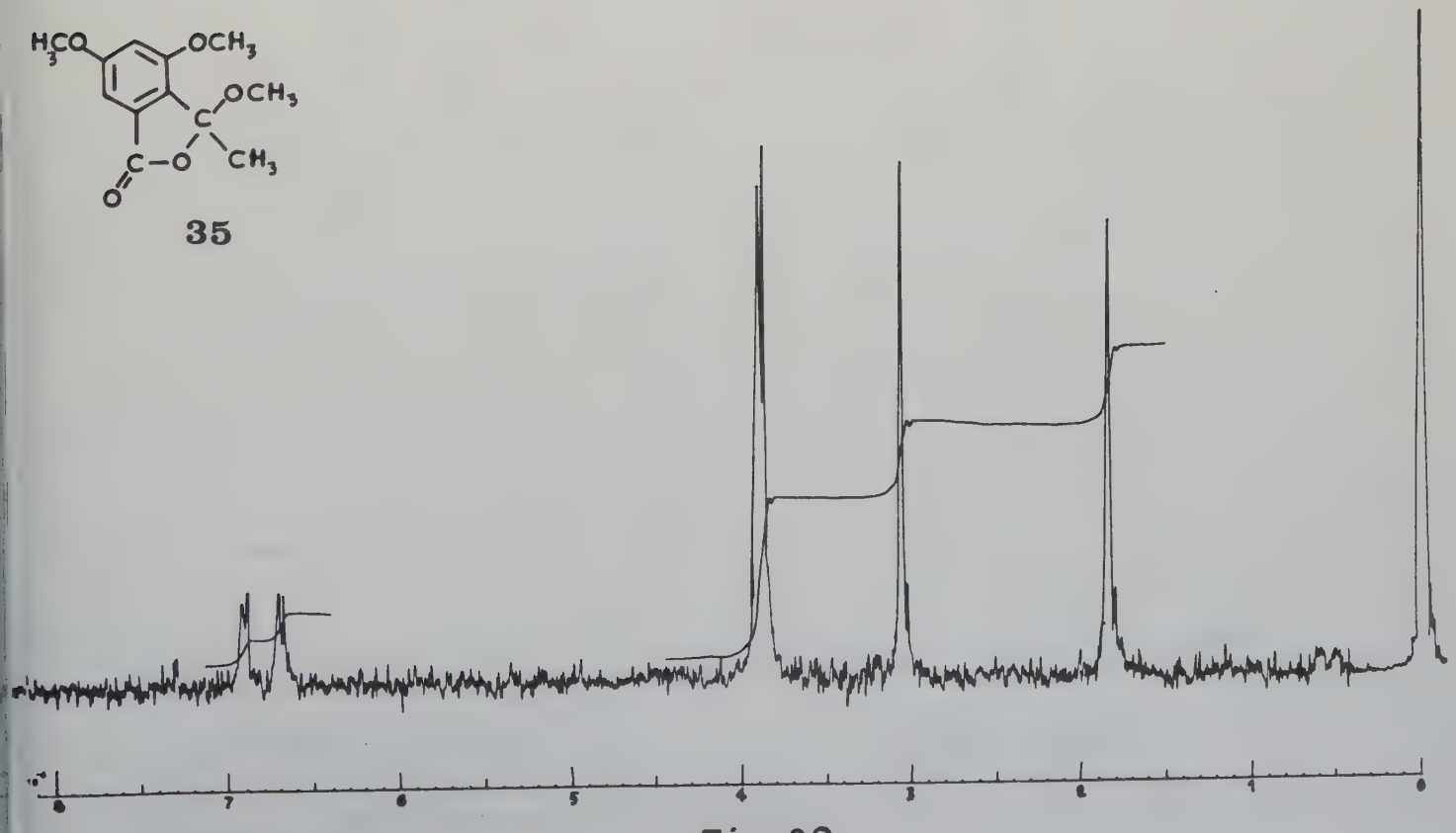


Fig. 20

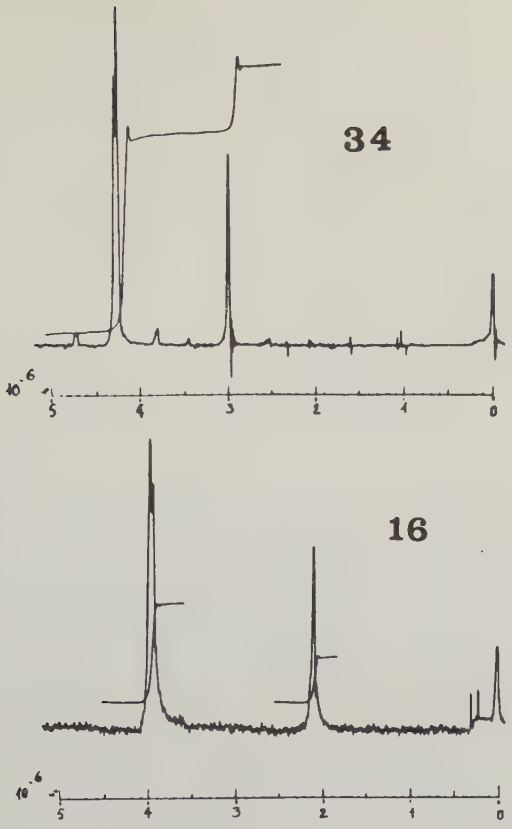


Fig. 21 HCOOH

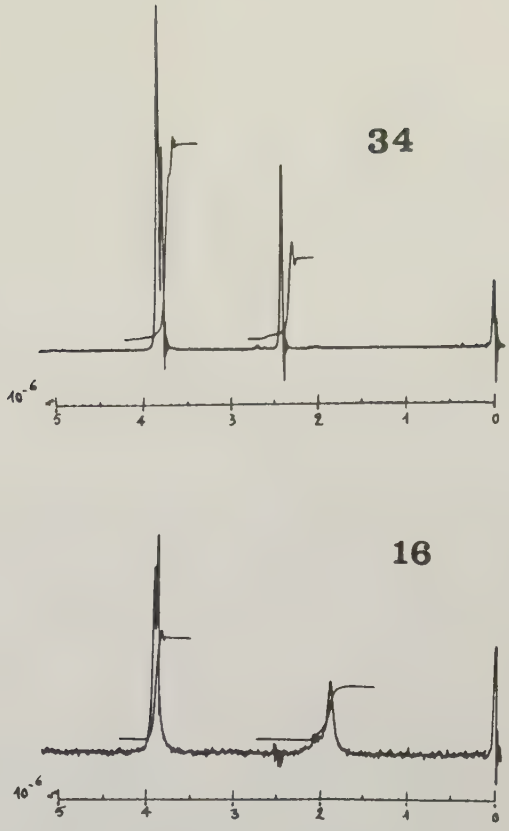


Fig. 23 CD_3COCD_3

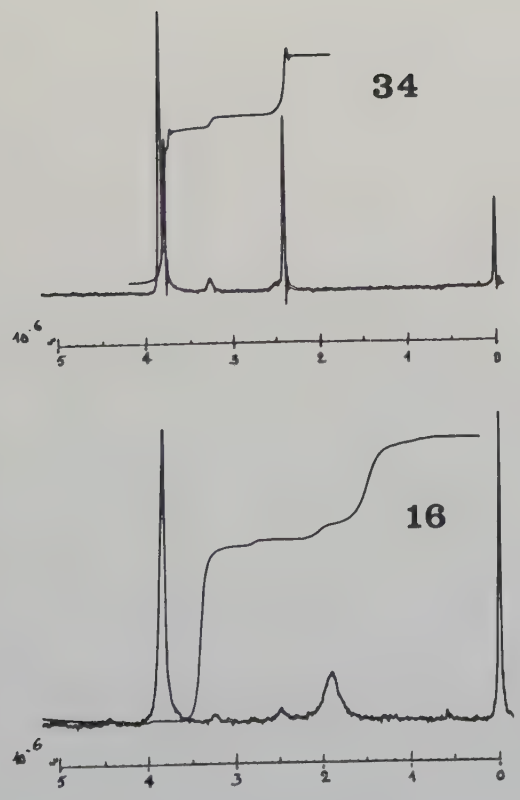


Fig. 22 DMSO d

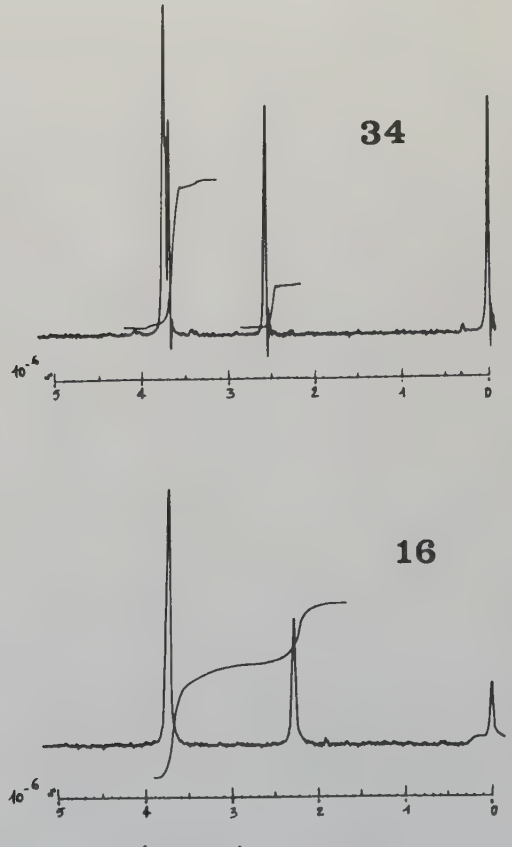
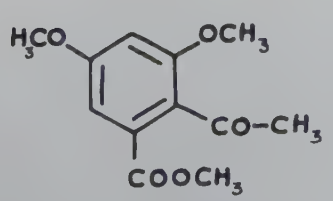
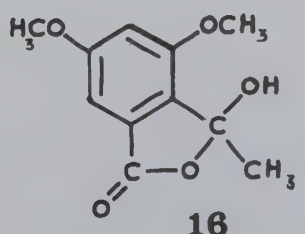


Fig. 24 pyridine



34



16

Nous avons ainsi retenu :

- l'acide formique
- le diméthyl sulfoxyde deutérié
- l'acétone deutériée
- la pyridine .

Nous avons réalisé dans ces 4 solvants les spectres de R M N du lactol **16** ainsi que ceux de l'ester normal **34** comme élément de comparaison. Nous avons présenté ces spectres p.145 (Fig. **21** , **22**, **23**, **24** ,) et nous les avons réduits au domaine qui nous intéressait c'est-à-dire de 0 à 5 . 10^{-6}.

D'après le spectre réalisé dans le chloroforme, le déplacement chimique de l'acétyle est de l'ordre de 2,50 . 10^{-6}, or dans l'acide formique il est de 3 . 10^{-6}. Il semble donc que les acides organiques déblindent les protons de l'acétyle. Cet effet est peut être dû à des liaisons intermoléculaires entre le carbonyle de l'acétyle et l'hydroxyle de l'acide organique.

L'étude comparative semble montrer, d'après les résultats réunis dans le tableau **21**, que le composé étudié **16** existe sous forme lactol dans l'acide formique, le D M S O deutérié, l'acétone deutériée et sous forme ouverte dans la pyridine.

Tableau **21**

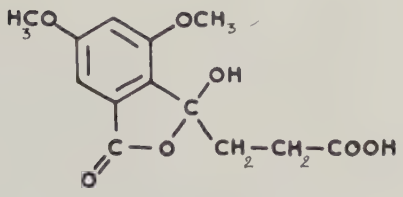
δ en 10^{-6} du méthyle caractéristique.

Solvant / Composé	H COOH	D M S O d.	CD_3COCD_3	pyridine
Lactol **16**	2,08 (s)	1,92 (s.e)	1,90 (s)	2,30 (s)
Ester **34**	3 (s)	2,42 (s)	2,42 (s)	2,56 (s)

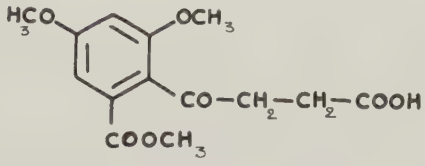
B – *Acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique* **7** .

Un exemple ne suffisant pas pour émettre une hypothèse, nous avons entrepris une étude similaire avec l'acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique **7**.

Nous avons utilisé comme élément de comparaison l'ester acide γ-cétonique **11** : l'acide β-(diméthoxy-2,4 carbométhoxy-6 benzoyl) propionique.

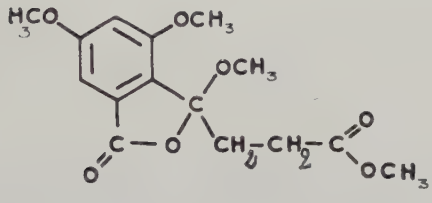


7

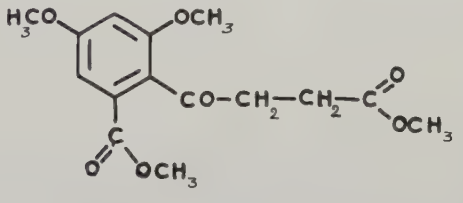


11

En effet lorsque les deux méthylènes sont encadrés de 2 carbonyles, ils forment un système A_2B_2 constitués de 2 massifs identiques, déplacés vers les champs faibles par rapport au massif irrégulier dû aux deux méthylènes d'un composé où ils ne sont pas encadrés de 2 carbonyles. Nous avons vérifié ceci en réalisant les spectres de R M N des esters **10** et **8** dans le chloroforme deutérié.



10

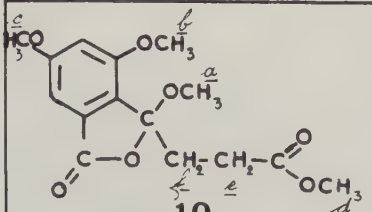
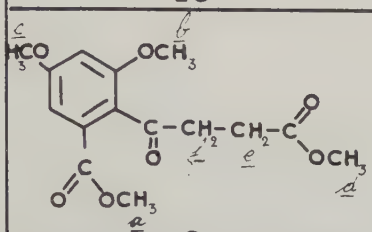


8

Nous avons déjà présenté ces spectres p.24 (Fig.3 et 4), et dans le tableau **22** p.148 nous rappelons seulement les déplacements chimiques des méthyles et méthylènes de ces esters.

Tableau 22

déplacements chimiques des méthyles et méthylènes en . 10^{-6}

	a , b , c	d	e , f
 **10**	3,07 (s) | 3,90 (s)	3,67 (s)	2,45 massif irrégulier
 **8**	3,80 – 3,76 (2 s)	3,66 (s)	2,75 (n) | 3,11 (n) — 2 massifs semblables

Les spectres de R M N des composés **7** et **11** dans les différents solvants sont reproduits p. 149 (Fig. **25** , **26** , **27** , **28**).

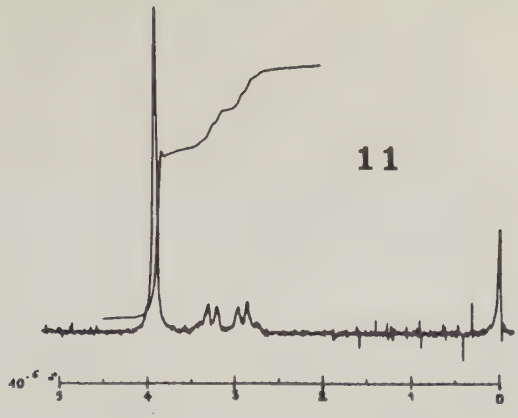
Dans le D M S O, bien que les méthylènes soient en partie masqués par le solvant le déplacement chimique du massif irrégulier dans le lactol **7** semble être de l'ordre de 2,35 . 10^{-6} alors que les déplacements chimiques des deux massifs dûs aux méthylènes de l'ester **11** sont de l'ordre de 2,50 et 3 . 10^{-6} .

Dans l'acide formique le solvant déplace les méthylènes du lactol **7** vers les champs faibles tout comme il le faisait pour le méthyle fixé sur le C 3 du cycle phtalide du lactol **16**. Il y a bien deux massifs mais d'apsects très différents.

Dans l'acétone deutériée, les méthylènes donnent un massif assez régulier mais à 2,50 . 10^{-6} et de plus il n'y a qu'un massif.

Par contre, dans la pyridine nous avons bien 2 massifs d'aspects semblables à 3,02 et 3,28 . 10^{-6} .

Nous avons réuni ces résultats dans le tableau 23 (p. 150) et nous en déduisons les mêmes conclusions que celles tirées de l'étude du lactol **16** à savoir l'existence de la forme



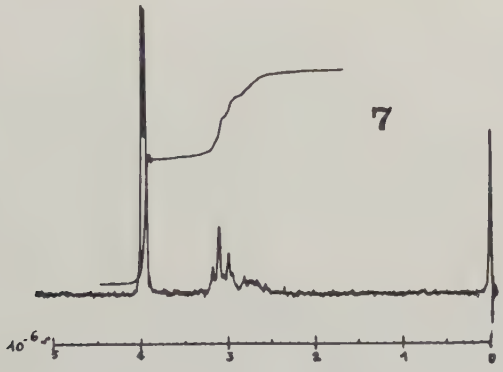
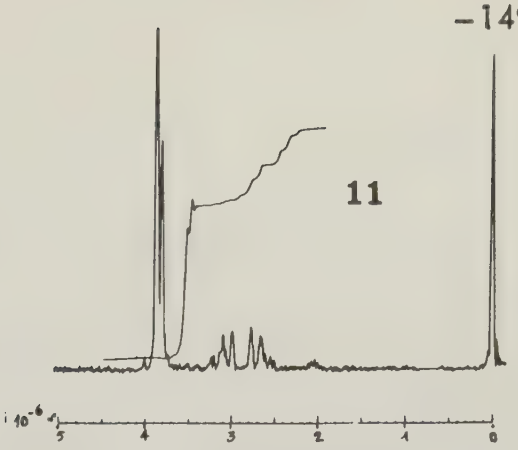


Fig. 25 HCOOH



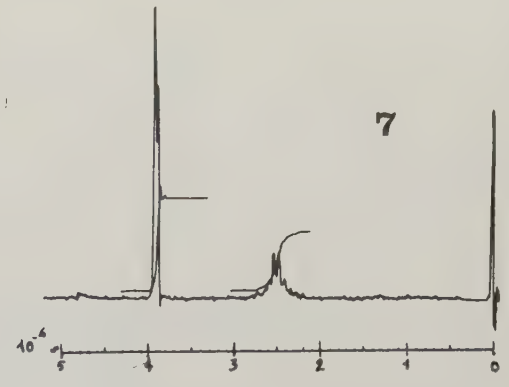
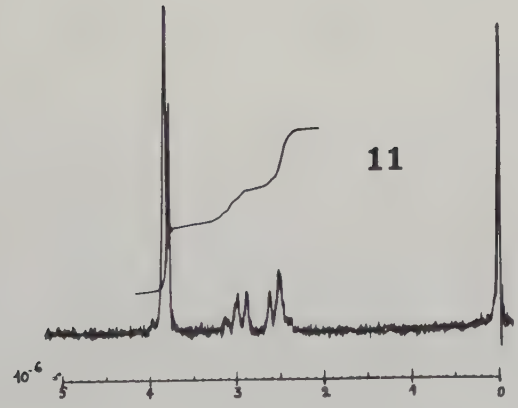


Fig. 27 CD_3COCD_3



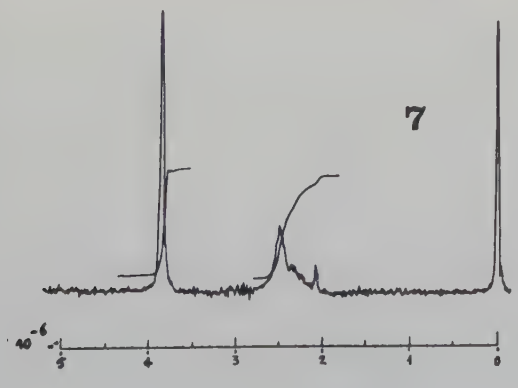
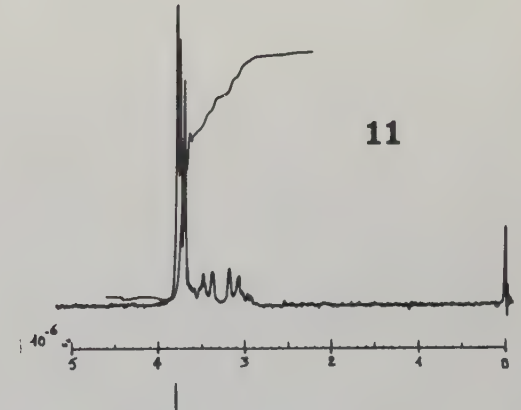


Fig. 26 DMSO d



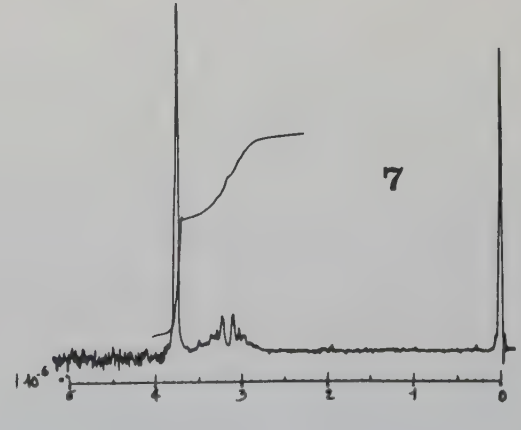
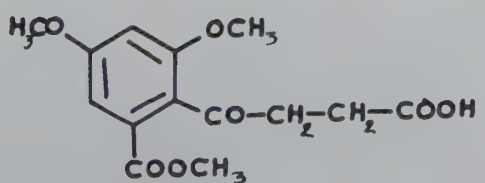
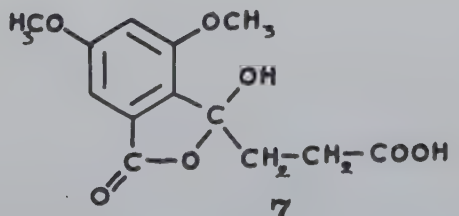


Fig. 28 pyridine



11



7

cyclique dans l'acide formique, le DMSO et l'acétone deutériés et la forme ouverte dans la pyridine.

Tableau 23

δ en 10^{-6} des méthylènes

Composé	HCOOH	DMSO d.	CD_3 CO CD_3	pyridine
Lactol **7**	2,70 - 3,05 2 m différents	2,35 1 m	2,50 1 m	3,02 - 3,28 2 m semblables
Ester **11**	2,86 - 3,30 2 m semblables	2,50 - 3 2 m	2,66 - 3,10 2 m semblables	3,09 - 3,49 2 m semblables

Nous avons cherché à relier ces résultats aux caractéristiques des solvants et plus particulièrement à leurs constantes diélectriques.

En effet l'acidité de l'acide benzoique varie selon le solvant, comme le montrent les pK_A de cet acide en fonction de la constante diélectrique de certains solvants, rappelés dans le tableau **24** :

Tableau 24

Solvant	Eau	Méthanol	Ethanol
constante diélectrique	81,1	32,6	24,3
pK_A de l'acide benzoique	4,2	9,4	10,1

Nous n'avons pu étudier l'influence de l'eau sur la facilité de formation de nos lactols, vu leur insolubilité, mais plusieurs auteurs (*53* , *52* , *10*) signalent, soit par I R, soit par R M N, que l'acide o. formyl benzoïque s'y trouve sous la forme lactol.

Nous avons rassemblé dans le tableau **25** (p.151) les conclusions tirées de notre étude par R M N en fonction du solvant et de sa constante diélectrique, d'où il ressort

Tableau 25

Solvant	HCOOH	DMSO d.	CD_3 CO CD_3	pyridine
Constante diélectrique	56,1	48,9	20,7	12,3
Résultat RMN	Lactol	Lactol	Lactol	Acide cétonique

que lorsque la constante diélectrique augmente, on passe de la forme ouverte à la forme cyclique pour les 2 lactols saturés **16** et **7**. Ceci est en accord avec l'augmentation de l'acidité de l'acide benzoique en fonction des constantes diélectriques croissantes des solvants, donc confirme nos hypothèses selon lesquelles la facilité de formation du lactol augmente avec l'ionisation de la fonction acide.

C - *Acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) acrylique* **33**.

Enfin, nous référant au phénomène de chromotropie du lactol insaturé **33**, nous avons essayé d'en déduire l'influence du solvant. Cependant il est très difficile de tirer des conclusions vraiment valables de cette étude car il ne nous est pas possible de discerner par simple examen visuel si dans la solution jaune (forme cétonique) il n'y a pas une partie incolore (forme lactol). Nous avons rassemblé dans le tableau 26 la couleur en fonction du solvant et de sa constante diélectrique.

Tableau 26

Solvant	H_2O	DMSO	CH_3CN	CH_3OH	C_2H_5OH	CH_3COCH_3	CH_3COOH	$CH_3COOC_2H_5$	$(C_2H_5)_2O$
Constante diélectrique	81,1	48,9	37,5	32,6	24,3	20,7	6,15	6,02	4,34
Couleur	jaune	jaune	blanc	jaune	jaune	jaune	jaune	blanc	blanc

On pourrait en déduire que la forme cyclique existe dans les solvants de constante diélectrique très faible (sauf l'exception de l'acétonitrile) c'est-à-dire l'inverse de ce que nous avons proposé en série saturée.

Dans l'acétonitrile de constante diélectrique plus élevée c'est la forme lactol qui paraît exister, ce solvant semble donc avoir un comportement particulier. D'ailleurs l'acide benzoïque, dans l'acétonitrile, a un pK_A élevé : 12 (*58*) donc une valeur qui ne semble pas en accord avec le tableau 24 (p. 150).

Ainsi si l'étude en R M N montre l'influence du solvant dans la tautomérie "céto-lactolique" et s'il nous semble possible en série saturée de relier cette influence à la constante diélectrique du solvant, il ne nous paraît pas encore possible de penser que ce soit là le seul facteur agissant, et de généraliser aux composés insaturés.

CHAPITRE III

ETUDE EN ULTRAVIOLET . INFLUENCE DU pH.

Les composés étudiés sont trop complexes pour réaliser une étude très précise en ultraviolet. Cependant nous avons pensé pouvoir mettre en évidence selon le pH la présence ou l'absence de la bande d'absorption du carbonyle suivant que nous avions la forme ouverte ou la forme cyclique.

Buu Hoïa étudié la tautomérie "cétolactolique" de l'acide o. formylbenzoique et de l'acide phtalonique (*25,24*) par spectrographie ultraviolette. Son étude lui a permis de montrer que ces acides existent principalement sous la forme cyclique à l'état solide ou en solution, sauf en solution basique où ils sont sous forme ouverte.

Newman et Muth (*34*) étudiant les spectres U V des acides o.benzoyl benzoiques, en solution dans le méthanol arrivèrent à la conclusion suivante : les esters normaux ont un maximum vers 250 n m tandis que cette bande disparaît entièrement dans les pseudo-esters. Cependant ils ne précisent pas l'intensité de cette bande.

Attribution des bandes des spectres U V des différents composés étudiés.

Pour éclaircir ce point nous avons réalisé les spectres U V des lactols **7** et **16**, de leurs pseudo esters et de leurs esters normaux dans le méthanol. Nous avons réuni dans le tableau **27** (p. 154) nos résultats et nous présentons l'enregistrement de ces spectres dans les fig. **29** et **30** (p. 154).

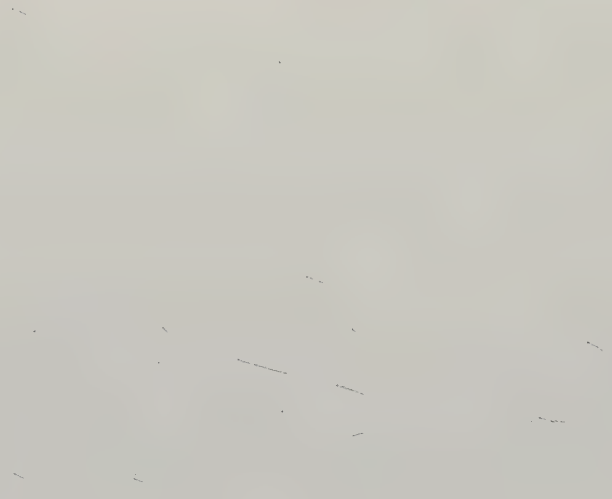
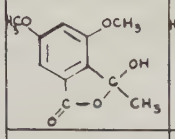
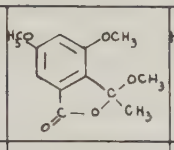
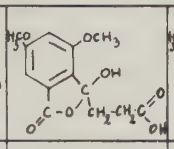
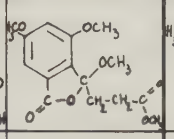
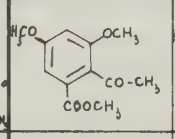
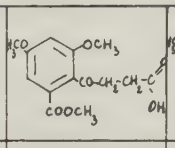
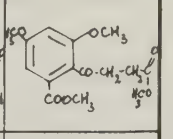


Tableau 27

Forme	Cyclique								Ouverte		
Composé											
	16		**35**		**7**		**10**		**34**	**11**	**8**
λmax (nm)	306	250	308	252	305	250	306	252	306	310	308
ε	3500	4359	3654	4060	3490	4056	3784	4013	5190	4768	5283

Spectres U.V des lactols 7 16, de leurs esters 8 10 11 et 34 35.

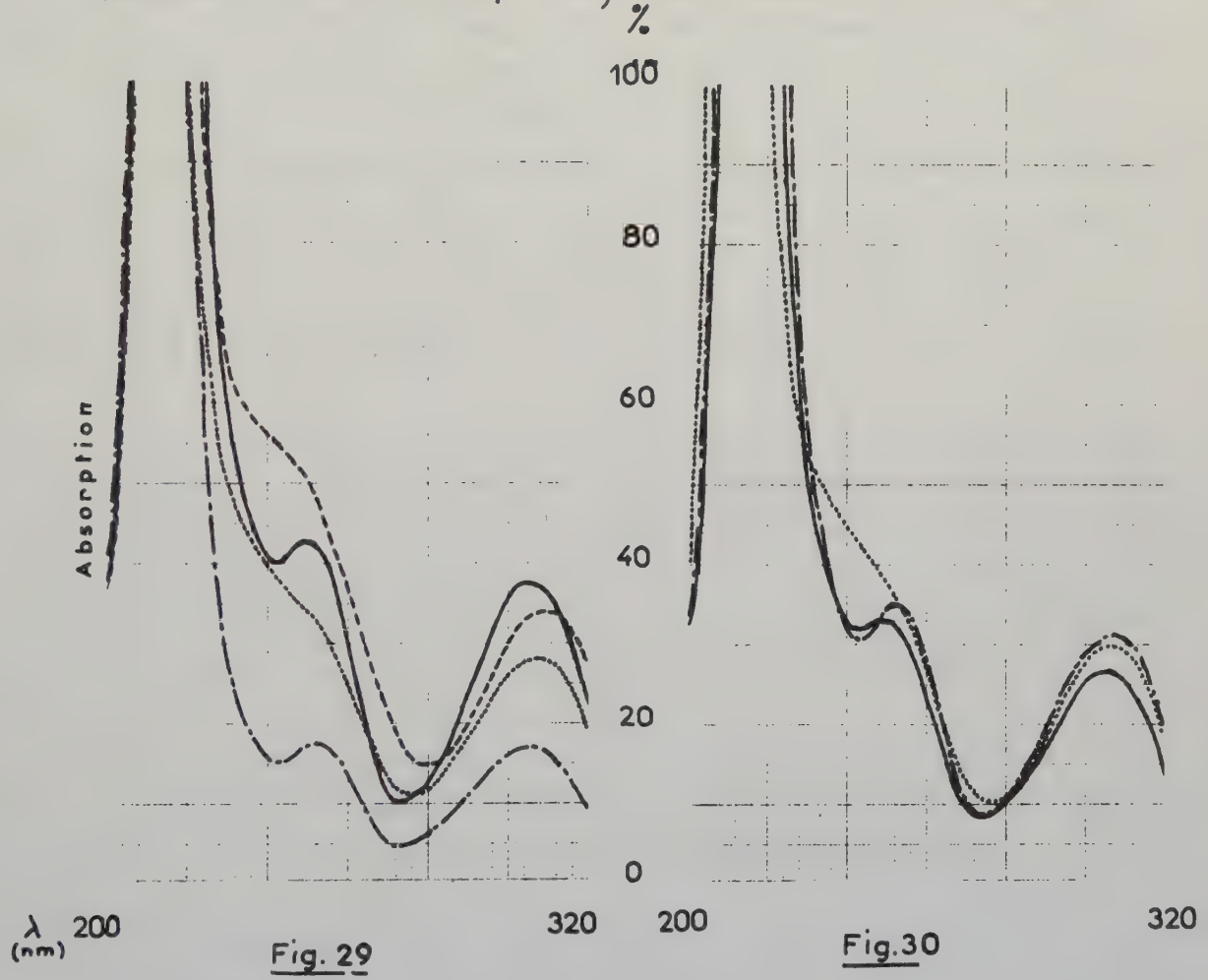


Fig. 29

Fig. 30

——— 7
—·—·— 10
– – – – – 11
..... 8

——— 16
—·—·— 35
..... 34

Solvant : CH_3OH

Nous avons de même réalisé les spectres U V dans le méthanol des différents dérivés d'acides o.benzoyl benzoïques que nous avons étudié. Nos résultats sont réunis dans le tableau **28** (p.155) et nous présentons l'enregistrement de ces spectres dans les fig. **31** (p.156),**32** (p. 157), et **33** (p. 157).

On déduit de cette étude comparative des différents acides et de leurs esters que les formes cycliques donnent un maximum vers 250 nm avec un coefficient d'extinction faible (de l'ordre de 4 à 5000) alors que les formes ouvertes présentent selon les cas vers 244 nm, soit un maximum avec un ε élevé (18 à 25.000) soit seulement une inflexion.

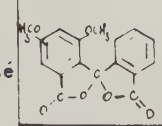
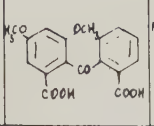
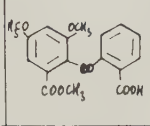
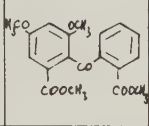
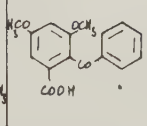
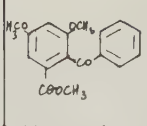
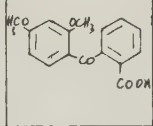
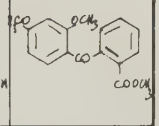
Nous avons réalisé aussi l'étude U V du lactol **7** et de l'ester acide cétonique **11** dans l'éther et non plus dans le méthanol. Mais il y a lieu de faire, selon les solvants, une correction de 7 nm pour l'éther par rapport au méthanol, ceci par analogie avec les spectres des cétones α,β-insaturées enregistrés dans ces 2 solvants. Pour le lactol le maximum est à 245 nm ce qui correspond à 252 nm dans le méthanol comme nous l'avons constaté. Si l'ester acide **11** présente seulement une inflexion dans le méthanol vers 244 nm, dans l'éther nous avons bien une bande à 236 nm qui avec la correction doit être à 243 nm dans le méthanol. Fig. **34** (p.158).

Si l'on considère les coefficients d'extinction des maxima d'absorption des lactols vers 250 nm ils sont tous inférieurs à 5000. Or l'acétophénone présente un maximum à 240 nm (ε = 13 000) et le benzile un maximum à 250 nm (ε = 16 000). On peut donc supposer, vu le faible coefficient d'extinction de la bande, que nous sommes ici en présence d'une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ de transfert de charge intramoléculaire entre le carbonyle du cycle phtalide et le noyau benzénique.

Peut-être pourrait-on expliquer l'absence d'un maximum net pour la forme acide γ-cétonique ouverte en faisant intervenir d'une part la polarité du solvant et d'autre part un "effet ortho" dû à des interférences stériques de résonance.

En effet dans la forme lactol, l'hétérocycle du phtalide est dans le plan du noyau aromatique et le transfert de charge intramoléculaire peut se faire. Par contre, dans la forme ouverte on a deux carbonyles en ortho et de plus l'un d'eux est en ortho d'un méthoxyle. Il y a encombrement stérique et par suite aucun des deux

Tableau 28

Composé													
	22		**21**	**20**	**23**	**26**		**25**		**28**		**28bis**	
λ max (nm)	308	252	308	308	310	304	244	308	244	308	274	308	274
ε	4557	4430	5312	6130	5740	4460	18378	5046	18807	19872	25806	20848	25482

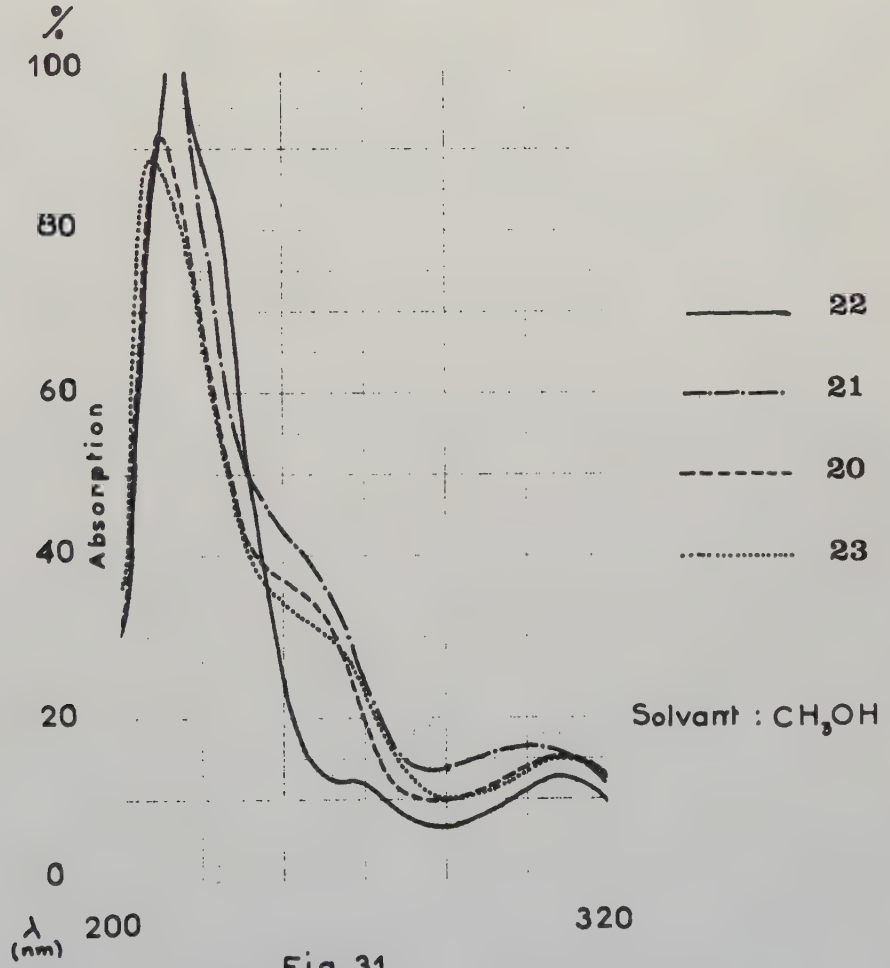


Fig. 31

Spectres U.V des composés 20 21 22 23 .

Spectres U.V des composés 25 26 28 et 28 bis

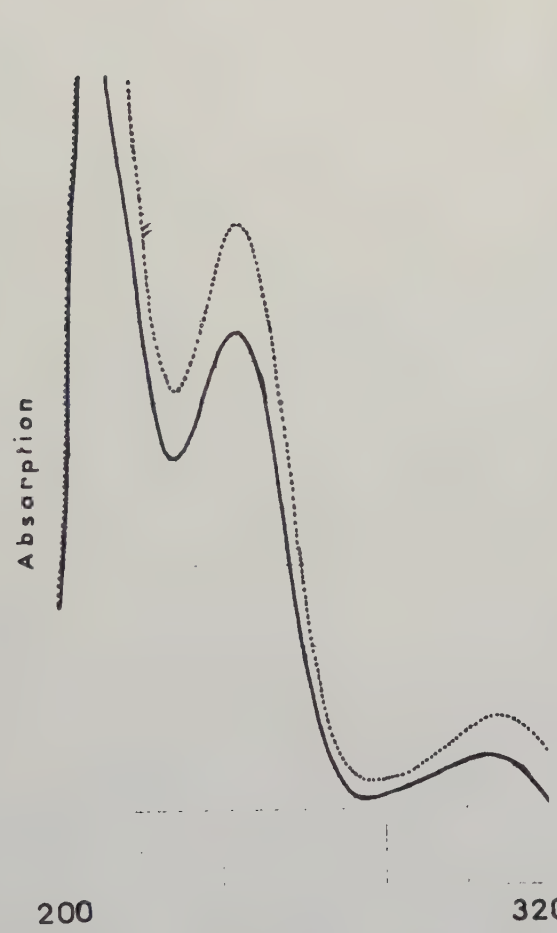


Fig. 32

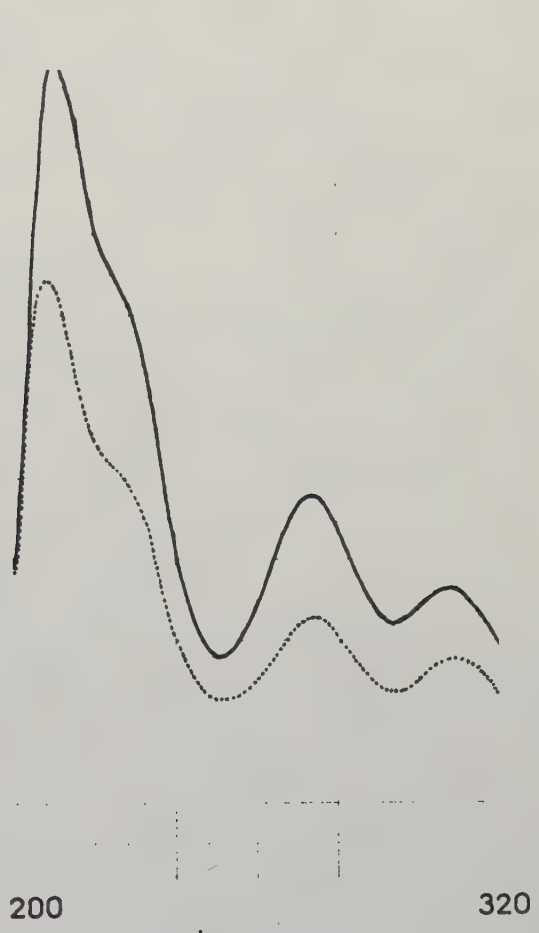


Fig. 33

Solvant : CH_3OH

——— 26

..... 25

——— 28

..... 28 bis

Spectres U.V des acides γ-cétoniques 11 et 39

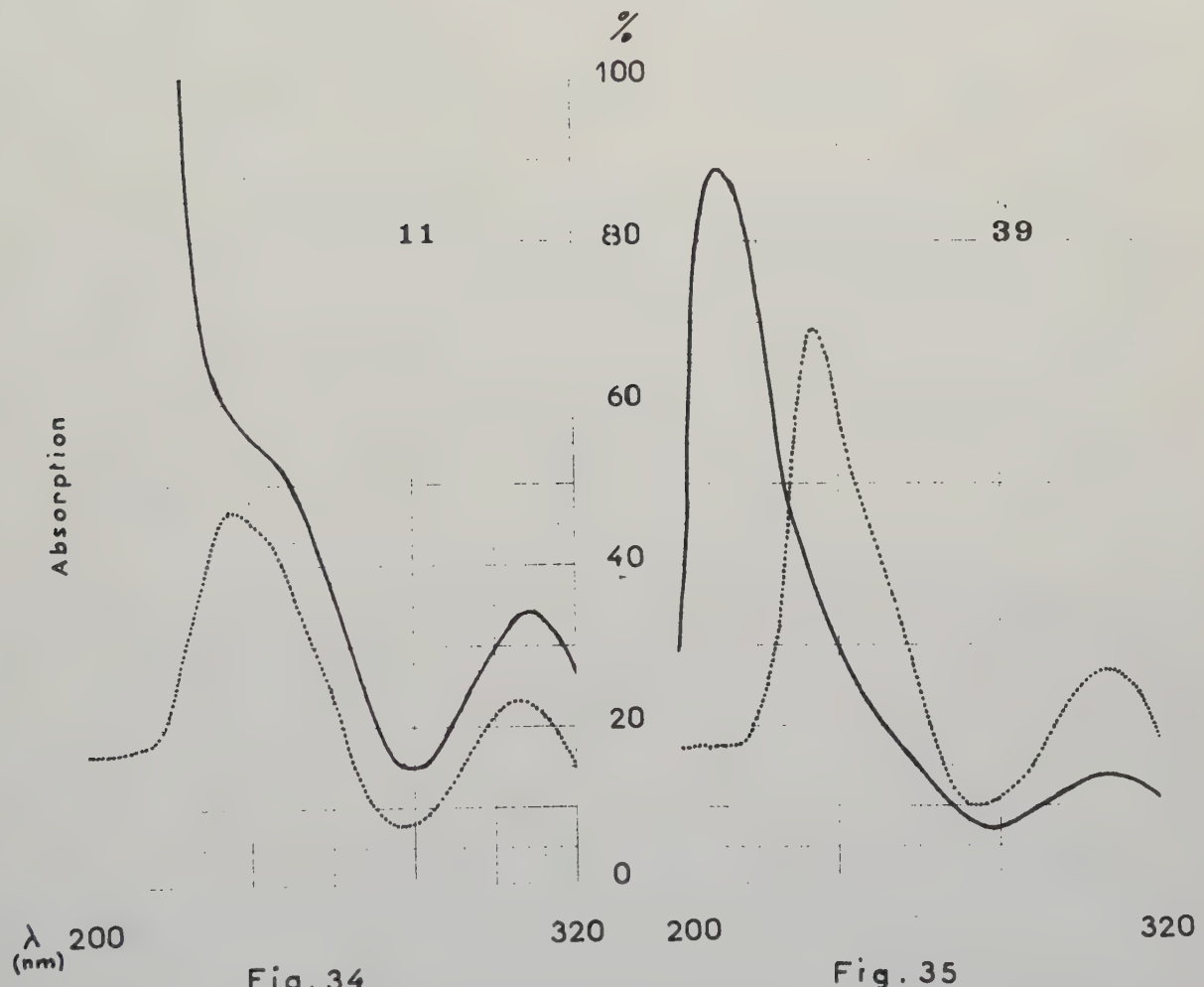


Fig. 34

Fig. 35

——— CH_3OH

..... $(C_2H_5)_2O$

carbonyles ne peut être dans le plan du noyau aromatique, le transfert de charge intramoléculaire ne peut donc se faire. Il y a ainsi déplacement de la bande d'absorption vers les plus courtes longueurs d'onde et elle est masquée par les bandes voisines.

Par exemple la diméthyl-2,6 acétophénone absorbe à 235 nm (ε : 2 000) alors que l'acétophénone a un maximum à 240 nm (ε: 13 000).

Il semble donc que l'ensombrement stérique puisse expliquer d'une part l'absence de bande d'absorption nette pour les acides et esters γ-cétoniques et d'autre part la présence d'une bande d'absorption de faible intensité pour les lactols.

En série insaturée le problème est beaucoup plus complexe car nous avons plusieurs systèmes de carbonyles α,β-insaturés. Pour les composés se présentant sous la forme cyclique nous avons un 2e système carbonyle α,β-insaturé en raison de la chaîne acide acrylique $-CH=CH-COOH$. L'acide β-benzoyl acrylique trans présente un maximum à 238 nm dans l'éthanol. Nous observons pour l'ester acide γ-cétonique **39** un maximum à 234 nm dans l'éther qui apparaîtrait dans le méthanol (correction : 7 nm) vers 241 nm ce qui est du même ordre de grandeur. Fig. 35 (p.158).

Dans l'acétonitrile le lactol **33** présente une légère inflexion de faible intensité vers 250 nm, qui peut, sans doute, être attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ de transfert de charge intramoléculaire du lactol Fig. 36 (p. 160).

Influence du pH .

Nous avons enregistré les spectres U V des divers lactols saturés dont nous disposions, dans des solutions tampons dont les pH variaient de 1 à 8.

Nous avons réuni dans le tableau 29 (p. 161) les différents maxima et les coefficients d'extinction correspondants, de l'acide β-(hydroxy-3 diméthoxy-4,6 phtalidyl) propionique **7** pour les pH de 1 à 8 et présenté l'enregistrement d'un certain nombre de ces spectres, Fig. 37 (p. 161).

L'étude des lactols **16** et **44** (lactols saturés) nous conduit aux mêmes résultats à savoir un maximum vers 250 nm jusqu'à un pH compris entre 4 et 5 et qui disparaîtrait aux pH supérieurs.

Spectres U.V du lactol insaturé dans CH_3OH et CH_3CN

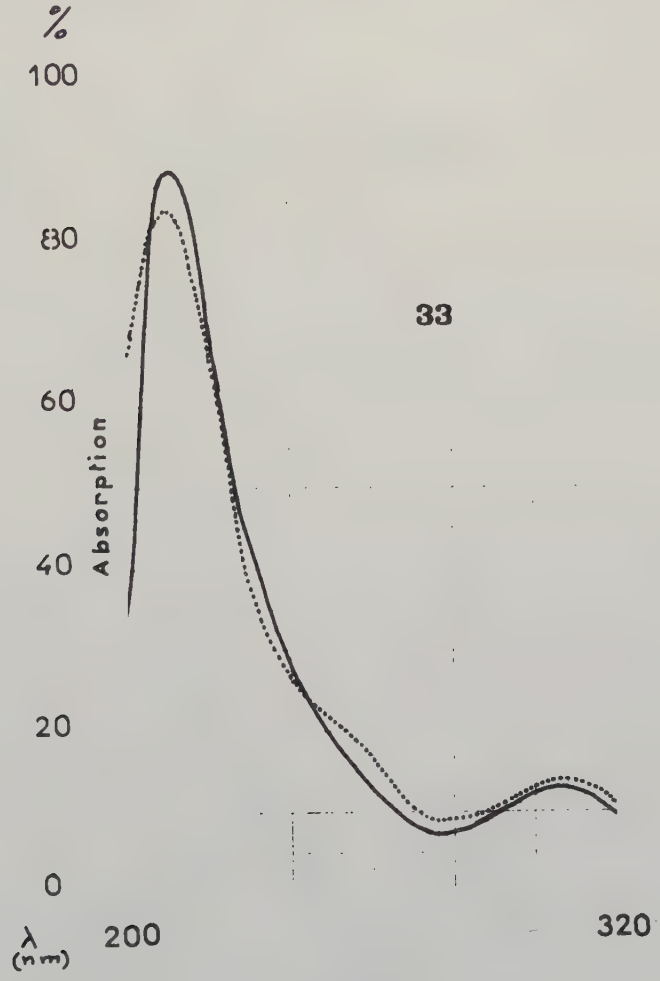


Fig. 36

——— CH_3OH

..... CH_3CN

Tableau 29

λ et ε du lactol 7 à différents pH

pH	1			2			3			4			5			6			7			8		
λ max (nm)	–	254	309	–	250	308	237	254	307	234	248 (inf)	305	232	inf faible	304	230	–	300	223	–	300	–	–	300
ε		7900	6700		7400	6200	7300	7900	6700	9050	7500	6450	20300		6900	12900	.	6450	16700		6900			7400

Spectres U.V du lactol 7 à différents pH.

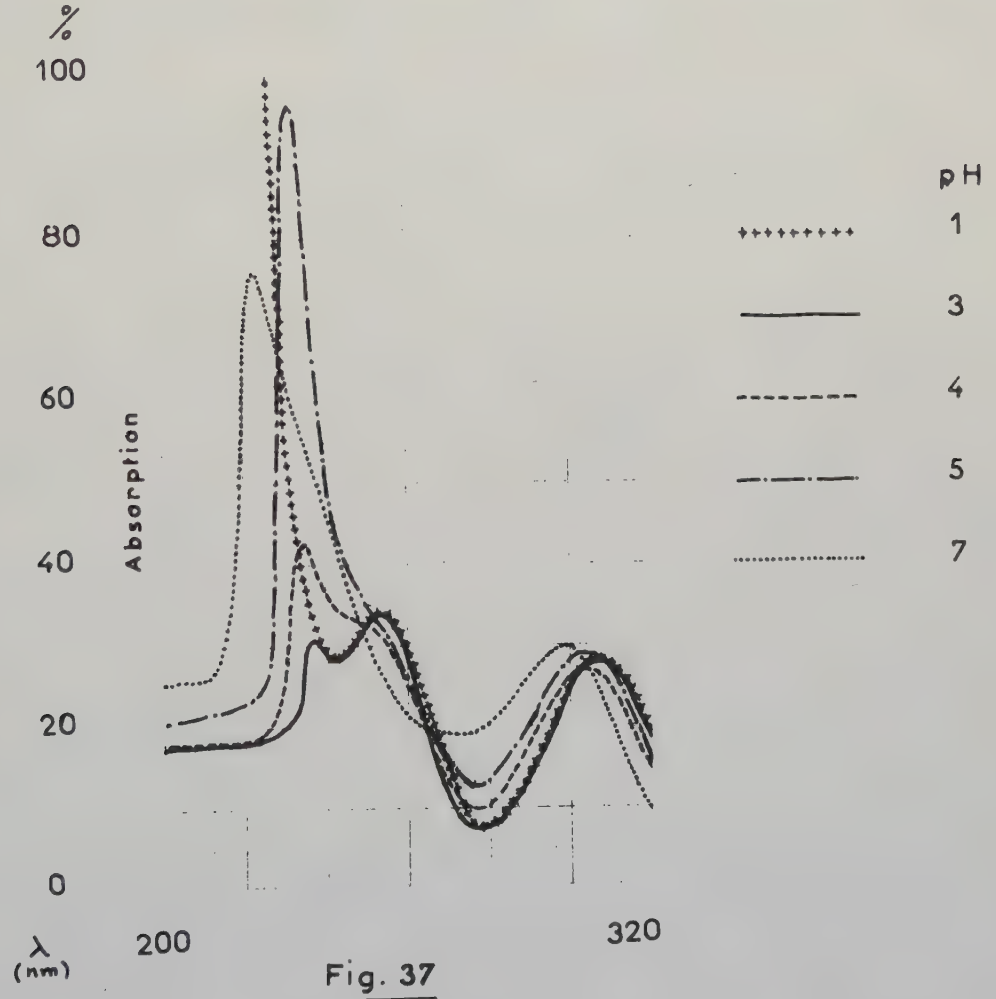
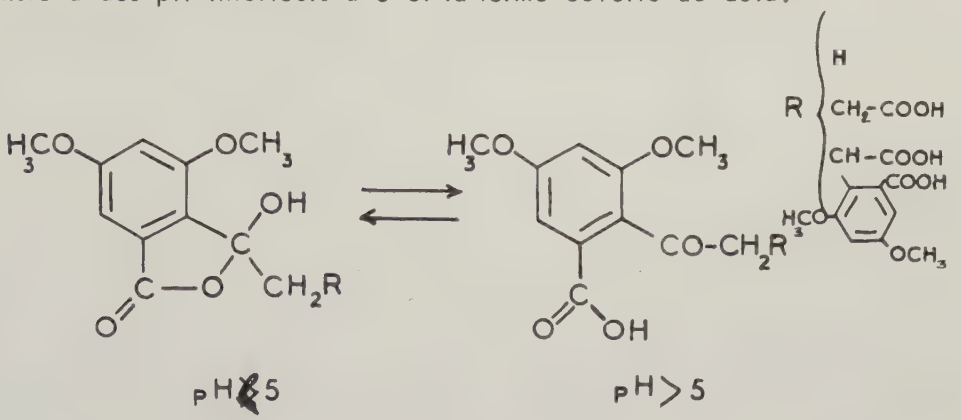


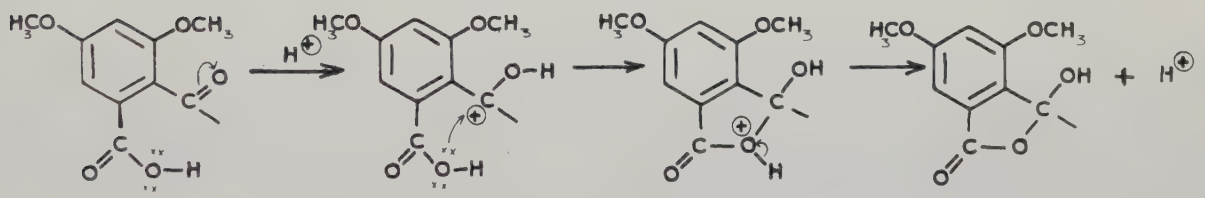
Fig. 37

D'après l'étude précédente nous pouvons en déduire que la forme cyclique en série saturée existe à des pH inférieurs à 5 et la forme ouverte au-delà.

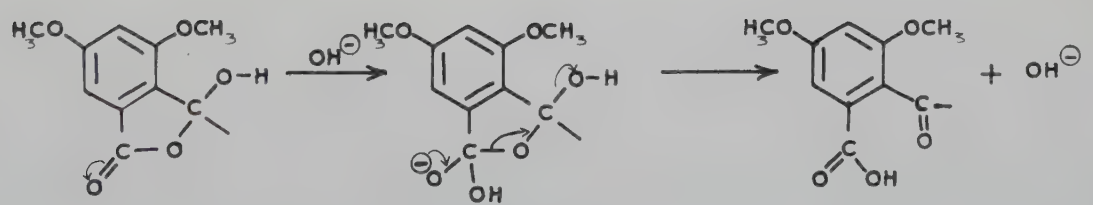


On peut donc proposer pour la cyclisation ou l'ouverture selon le pH, le mécanisme suivant :

pH acide



pH basique



L'étude en ultraviolet, bien que l'explication donnée pour l'existence ou l'absence d'une bande de faible intensité vers 250 nm soit très incomplète, nous a permis de montrer l'influence du pH sur l'ouverture ou la fermeture des lactols saturés.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de préciser le comportement de dérivés de l'acide α-résorcylique vis-à-vis de différents anhydrides de γ-diacides en présence de chlorure d'aluminium dans des solvants variés.

La plus faible solubilité du chlorure d'aluminium dans le chlorure de méthylène nous a permis, en opérant dans ce solvant, d'isoler les composés qui se forment intermédiairement lorsque l'on réalise les réactions dans le nitrobenzène.

En particulier nous avons ainsi préparé les esters acides γ-cétoniques correspondant aux trois anhydrides succinique, phtalique et maléique étudiés. C'est surtout en série maléique que ce solvant nous a permis d'isoler des intermédiaires intéressants pour l'explication de la formation dans le nitrobenzène, de γ-spirodilactones substituées. En effet, d'une part la présence d'une liaison éthylénique dans l'anhydride maléique, et d'autre part la plus grande solubilité du chlorure d'aluminium dans le nitrobenzène nous ont donné, dans ce solvant, des réactions plus complexes.

Nous avons synthétisé directement des γ-spirodilactones simples ou substituées qui sont des composés encore peu étudiés.

D'autre part, l'action de l'hydroxylamine sur les acides γ-cétoniques préparés nous a conduit à des composés variés mais présentant dans tous les cas un cycle oxo-benzoxazine.

Nous avons précisé les conditions d'obtention de γ-spirodilactones, d'acides γ-cétoniques, d'esters acides γ-cétoniques et des lactols.

Nous avons aussi isolé au cours de nos réactions un dérivé de l'anthraquinone, ainsi qu'une coumarine assez complexe.

Toutes ces structures ont été déterminées par une étude spectrographique réunissant l'infrarouge, l'ultraviolet et la résonance magnétique nucléaire et par l'étude de leurs propriétés chimiques.

L'hydroxy-7 triméthoxy-1,3,5 anthraquinone connue dès 1902, les acides β-(diméthoxy-2,4 benzoyl) propionique et o.(diméthoxy-2,4 benzoyl) benzoïque exceptés, tous les autres produits isolés au cours de ces différentes réactions sont nouveaux.

Enfin, ces réactions nous ont conduit à des composés présentant un phénomène de tautomérie "cétolactolique". Peu d'acides benzoïques o. acylés avaient été préparés jusqu'à présent : disposant d'une gamme plus étendue de ces composés, nous avons pu réaliser, par spectrographie, une étude plus générale de ce phénomène.

Les renseignements fournis par la spectrographie I R nous ont permis d'émettre un certain nombre d'hypothèses quant à l'influence des substituants et de la température sur cette tautomérie.

Le nombre limité de nos composés pouvant être étudiés en R M N ne nous a pas donné la possibilité de préciser autant que nous l'aurions désiré l'influence du solvant. Les renseignements donnés par la R M N en série saturée, nous permettent d'émettre une hypothèse quant à l'influence de la constante diélectrique du solvant sur la structure de ces composés, bien que ces résultats ne soient pas confirmés en série insaturée.

La spectrographie U V nous révèle que les lactols saturés absorbent vers 250 n m, mais faiblement ($\varepsilon \simeq 5\,000$), et que les formes acides ou esters γ-cétoniques ne présentent qu'une inflexion par suite, peut-être, de l'influence de l'effet ortho. Cette étude nous a amené à montrer l'influence du pH sur la cyclisation de ces acides γ-cétoniques ou l'ouverture des lactols.

Un rapport entre les résultats obtenus par ces différentes méthodes n'a pu être établi car les solvants et les concentrations utilisés pour chacune d'elles ne présentent pas d'analogie.

Il semble que la présence d'une double liaison ou d'un cycle aromatique dans la chaîne fixée sur le C en position 3 du cycle phtalide, ainsi que des solvants à

constante diélectrique très faible stabilisent la forme ouverte.

Nous envisageons donc d'étendre le champ de nos recherches sur le phénomène de tautomérie "cétolactolique" en préparant un nombre plus grand d'acides benzoïques o. acylés et de structure plus variée.

METHODES DE MESURES.

Points de fusion.

Ils ont été déterminés par fusion instantanée sur le banc Kofler dans le domaine 60 - 260 °, et sur le bloc Maquenne pour des températures extérieures à ce domaine.

Spectres I R.

Les spectres I R ont été enregistrés à l'aide, soit d'un spectrophotomètre UNICAM S P 200, soit d'un spectrophotomètre BECKMAN I R 18 ; les mesures sont faites sur les substances dispersées dans le bromure de potassium sauf indications contraires.

inf : inflexion.

Spectres de RMN.

Ils ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre VARIAN A-60. La position des signaux est donnée par rapport au tétraméthyl silane utilisé comme référence interne sauf dans le cas de la γ-spirodilactone **6** où les déplacements chimiques sont précisés par rapport au signal du chloroforme à $7,24 . 10^{-6}$.

s : singulet ; d : doublet ; m : massif ; s.e : singulet élargi ;
m.e. massif élargi.

Spectres U V.

Ils ont été pris en solution en général dans le méthanol (sauf indications contraires) et avec des cuves de 10 mm d'épaisseur. Ils sont enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMANN D.B. inf : inflexion.

Les concentrations des solutions sont de l'ordre de 10^{-5} mole/l en général.

BIBLIOGRAPHIE

1. P.L. Trivédi et S. Sethna, J. Indian Chem. Soc. 1952, 29, 141.
2. L.C. Kin, Ann. Chim., 1940, 13, 317.
3. G.A. Dalal et K.S. Nargund, J. Indian Chem. Soc., 1937, 14, 406.
4. J.E. Davies, F.E. King et J.C. Roberts, Chem. and Ind., 1954, 1110.
5. J.E. Davies, F.E. King et J.C. Roberts, J. chem. Soc., 1955, 2782.
6. P.C. Mitter et S. De, J. Indian Chem. Soc., 1939, 16, 35.
7. L.S. El Assal et A.H. Shehab, J. chem. Soc., 1961, 1658.
8. A. Kirpal et K. Zieger, Ber., 1929, 62 B, 206.
9. S. Racine, Ber., 1886, 19, 778.
10. D.D. Wheeler, D.C. Young et D.S. Erley, J. Org. Chem., 1957, 22, 547.
11. V. Grignard, G. Dupont et R. Locquin, Traité de Chimie Organique, 1e édition, Masson et Cie, Paris, 1959, T 11, p. 444.
12. L.J. Bellamy, The Infrared spectra of complex Molecules, 2e édition, J. Wiley and Sons, New-York, 1958, p. 179.
13. L.F. Fieser et M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corp., New-York, 1959.
14. L. Dorfman, Chem. Rev., 1953, 53, 47.
15. L.J. Bellamy, The Infrared spectra of complex Molecules, 2e édition, J. Wiley and Sons, New-York, 1958, p. 132.
16. Interpretation of organic spectra, D.W. Mathieson, 1e édition London and New-York, 1965, p. 39.
17. C. Gourmelon et Y. Graff, Bull. Soc. chim., 1969, [7] , 2365.
18. J.H. Boothe, S. Kushner, J. Petisi et J.H. Williams, J. amer. chem. Soc. 1953, 75, 3261.
19. M. St. C. Flett, J. chem. Soc., 1948, 1441.
20. Hohenemser, Ber., 1902, 35, 2306.
21. Hirosé, Ber., 1912, 45, 2476.
22. O. Fischer, Ziegler J. pr., 1912, 86, 304.
23. Hirosé, Ber., 1912, 45, 2477.
24. N.P. Buu Hoï et L.C. Kin, C.R. Acad. Sci., 1939, 209, 221.
25. N.P. Buu Hoï et L.C. Kin, C.R. Acad. Sci., 1939, 209, 346.

26. L.J. Bellamy, The Infrared spectra of complex Molecules, 2e édition, J. Wiley and Sons, New-York, 1958, p. 159, 185.

27. O. Allendorf, Ber., 1891, 24, 2346.

28. J.H. Helberger et A. Rebay, Ann. Chem., 1937, 531, 279.

29. F. Dickens, L. Horton et J.F. Thorpe, J. chem. Soc., 1924, 125, 1830.

30. M. Le Guyader, Bull. Soc. chim., 1966, [6], 1867.

31. Y. Fong Chi et M.C. Hwa Yang, J. amer. chem. Soc., 1936, 58, 1152.

32. H. Brockmann, F. Kluge et H. Huxfeldt, Ber., 1957, 90, 2302.

33. W. Brüghel, G. Stengel, F. Reicheneder and H. Suter, Angew. Chem., 1956, 68, 440.

34. M.S. Newmann et C.W. Muth, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4627.

35. H.A. Lloyd et E.C. Horning, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3651.

36. J.D. Reinheimer, C.R. Bresson, A.J. Holloway et C.R. Dailey, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1909.

37. E.L. Eliel et A.W. Burgstahler, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 2251.

38. D.H.R. Barton et A.I. Scott, J. chem. Soc., 1958, 1767.

39. W.J. Hickinbotton, Reactions of organic compounds, 3e édition, Longmans, Londres 1957, p. 52.

40. R. Pummerer et E. Buchta, Ber., 1936, 69 B, 1005.

41. K.P. Dave et K.S. Nargund, J. Indian Chem. Soc., 1938, 15, 191.

42. G.P. Rice, J. amer. chem. Soc., 1931, 53, 3153.

43. C.F. Ward, J. chem. Soc., 1921, 119, 850.

44. H. Beyer et U. Hess, Chem. Ber., 1961, 94, 1717.

45. E.J. King, Trans. Roy. Soc. Can., 1925, 19, 29.

46. J. Massicot, J.P. Marthe et S. Heitz, Bull. Soc. chim., 1963, [12], 2712.

47. G.W. Scott et R.E. Lutz, Virginia J. Sci., 1941, 2, 1956.

48. O. Guilloton, Communication personnelle.

49. C. Radziewanoski, Ber., 1894, 27, 3235.

50. G.A. Olah, Friedel-Crafts and related reactions, 1e édition, Interscience, London, 1964, vol. III, part. I, p. 574.

51. J. Mathieu et A. Allais, Principes de synthèse organique, 1e édition, Masson, Paris, 1957, p. 502.

52. E. Bernatek, Acta Chem. Scand., 1960, 14, 785.

53. J. Kagan, J. Org. Chem., 1967, 32, 4060.

54. N.P. Buu Hoï, M. Dufour et P. Jacquignon, Bull. Soc. chim., 1970, [1], 137.

55. J.F. Grove et H.A. Willis, J. chem. Soc., 1951, 877.

56. H. Schmid, M. Hochweber et H.V. Halban, Helv. Chem. Acta, 1948, 31, 354.

57. M. St. C. Flett, Trans. Faraday Soc., 1948, 44, 767.

58. G. Charlot et B. Tremillon, Les réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus, Gauthier Villars, Paris, 1963, p. 377.

59. J.C. Cannevet, Thèse 3e Cycle , Octobre 1970.

INDEX DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableaux	Pages
1	8
2	8
3	22
4	40
5	40
6	42
7	71
8	72
9	80
10	83
11	91
12	113
13	123
14	124
15	125
16	126
17	127
18	133
19	139
20	143
21	146
22	148
23	150
24	150
25	151
26	151
27	153
28	156
29	161

Figures	Pages
1	23
2	23
3	24
4	24
5	31
6	31
7	74
8	74
9	74
10	94
11	94
12	97
13	97
14	137
15	137
16	137
17	141
18	141
19	144
20	144
21	145
22	145
23	145
24	145
25	149
26	149
27	149
28	149
29	153
30	153
31	156
32	157
33	157
34	158
35	158
36	160
37	161

Imprimé par la Faculté des Sciences de Nantes